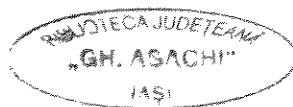


Lenuța PROFIRE

Roxana-Georgiana TAUȘER Dan LUPĂȘCU

ASPECTE
CHIMICO-FARMACEUTICE
ÎN UNELE CLASE TERAPEUTICE:
anestezice locale și medicamente cu acțiune asupra
sistemului nervos vegetativ



893928



EDITURA JUNIMEA
IASI – 2006

II 33.600

615
Pg4

Referenți științifici:

Prof. Dr. Farm. Rodica Cuciureanu

Prof. Dr. Farm. Elena Butnaru

Tehnoredactare:

Conf. Dr. Farm. Lenuța Profire

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
PROFIRE, LENUȚA

**Aspecte chimico-farmaceutice în unele clase terapeutice:
anestezice locale și medicamente cu acțiune asupra sistemului
nervos vegetativ/Lenuța Profire, Roxana-Georgiana Taușer, Dan
Lupașcu-IAȘI: Junimea, 2006**

ISBN(10)973-37-1159-4; ISBN(13)978-973-37-1159-9

**I. Taușer, Roxana-Georgiana
II. Lupașcu Dan**

615.01

utice:
nului
șer, Dan

59-9

In memoriam
Prof. Dr. Farm. Gheorghe Dănilă

Prefață

Cartea „Aspecte chimico-farmaceutice în unele clase terapeutice” abordează, în cele trei volume ale sale, domeniul vast al medicamentelor de sinteză utilizate în terapia medicală și se constituie ca un demers de reliefare a stadiului actual și a perspectivelor cercetării chimico-farmaceutice în unele grupe farmacologice.

Volumul I tratează medicamentele cu acțiune anestezică locală și ilustrează complexitatea efectelor substanțelor active asupra sistemului nervos vegetativ: simpatomimetice, simpatolitice, parasimpatomimetice, parasimpatolitice, ale căror indicații terapeutice diverse vor fi menționate și în volumele următoare.

Volumul II continuă medicația sistemului nervos autonom și somatic prin prezentarea substanțelor cu acțiune asupra ganglionilor vegetativi și a blocantelor neuro-musculare, dar se ocupă pe larg de strategiile terapeutice utilizate în afecțiunile cardiovasculare: medicamente inotrop pozitive, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști nepeptidici ai receptorilor pentru angiotensina II, antiaritmice, blocante ale canalelor de calciu, medicația antianginoasă, vasodilatatoare antihipertensive și antiischemice, diuretice.

Diversitatea tematică a volumului III: medicamente cu acțiune asupra aparatului digestiv și respirator, asupra sângelui, antihistaminice, hipolipidemiante și antidiabetice, precum și substanțe de contrast utilizate în scop diagnostic, completează imaginea amplă a arsenalului terapeutic actual.

În cadrul fiecărei clase farmacoterapeutice, substanțele medicamentoase sunt clasificate fie pe baza structurii chimice, fie a mecanismului de acțiune, iar prezentarea acestora cuprinde: denumirea comună internațională (DCI), denumirea chimică, sinonime, metodele principale de sinteză, proprietățile fizico-chimice, mecanismul de acțiune, profilul farmacocinetic, indicațiile terapeutice, posologia, însușirile farmacotoxicologice și produsele farmaceutice comercializate pe piața de medicamente.

Prezentarea majorității grupelor farmacologice este întregită de relațiile structură chimică – activitate farmaco-toxicologică, care se constituie ca un adevărat ghid de aprofundare a mecanismelor moleculare de acțiune, de conturare a exigențelor structurale impuse de interacțiunea cu o anumită moleculă-țintă (receptor, enzimă, canal ionic), precum și de orientare a dezvoltării viitoare de noi molecule biologice active.

Un asemenea demers a impus consultarea și sistematizarea unui vast material bibliografic de specialitate. De asemenea, la sfârșitul fiecărui volum sunt indexate substanțele medicamentoase și produsele farmaceutice, permițând celor interesați identificarea facilă a acestora.

Lucrarea se adresează în primul rând studenților facultății de farmacie și farmaciștilor, dar poate fi utilă și altor specialiști implicați în cunoașterea și utilizarea medicamentului: medici, chimiști, biologi.

Autorii mulțumesc anticipat tuturor specialiștilor pentru eventuale sugestii și recomandări menite să contribuie la îmbunătățirea conținutului unor ediții ulterioare.

Autorii

Iași, 2006

CUPRINS

I. ANESTEZICE LOCALE	13
I.1. Anestezice locale naturale	14
I.1.1. Cocaina.....	14
I.2. Anestezice locale de sinteză	16
I.2.1. <i>Esteri bazici ai acidului benzoic</i>	20
I.2.1.1. Amilocaina.....	20
I.2.1.2. Amidricaina.....	21
I.2.1.3. Piperocaina.....	21
I.2.2. <i>Esteri alchilici ai acidului para-aminobenzoic</i>	23
I.2.2.1. Benzocaina.....	23
I.2.2.2. Butamben.....	25
I.2.3. <i>Esteri bazici ai acidului para-aminobenzoic</i>	26
I.2.3.1. Procaina.....	26
I.2.3.2. Clorprocaina.....	28
I.2.3.3. Tetracaina.....	29
I.2.3.4. Propoxicaina.....	30
I.2.3.5. Proparacaina.....	31
I.2.4. <i>Compuși cu structură amidică</i>	31
I.2.4.1. Lidocaina.....	31
I.2.4.2. Etidocaina.....	33
I.2.4.3. Prilocaina.....	34
I.2.4.4. Mepivacaina.....	35
I.2.4.5. Bupivacaina.....	35
I.2.4.6. Ropivacaina.....	36
I.2.4.7. Articaina.....	37
I.2.4.8. Cincocaina.....	38
I.2.5. <i>Compuși cu structuri diverse</i>	39
I.2.5.1. Pramoxin.....	39
II. SUBSTANȚE FARMACEUTICE CU ACȚIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV SIMPATIC	48
II.1. Simpatomimetice	49
II.1.1. <i>Simpatomimetice directe</i>	50
II.1.1.1. Catecolamine endogene.....	54
II.1.1.1.1. Epinefrina.....	54
II.1.1.1.2. Norepinefrina.....	56
II.1.1.1.3. Dopamina.....	57
II.1.1.2. Agoniști alfa-adrenergici.....	58
II.1.1.2.1. Fenilefrina.....	58
II.1.1.2.2. Metoxamina.....	60
II.1.1.2.3. Sinefrina.....	60
II.1.1.2.4. Nafazolina.....	62
II.1.1.2.5. Tetrizolina.....	64
II.1.1.2.6. Tramazolina.....	64
II.1.1.2.7. Oximetazolina.....	65
II.1.1.2.8. Xilometazolina.....	66
II.1.1.2.9. Tuaminoheptan.....	67
II.1.1.2.10. Metexamina.....	68
II.1.1.2.11. Ciclopentamina.....	68
II.1.1.2.12. Propilhexedrina.....	68

Autorii

II.1.1.3. Agoniști alfa, beta-adrenergici.....	69
II.1.1.3.1. Etilerfrina.....	69
II.1.1.4. Agoniști beta-adrenergici.....	70
II.1.1.4.1. Clorhidrat de izoprenalină.....	70
II.1.1.4.2. Orciprenalina.....	71
II.1.1.4.3. Terbutalina.....	72
II.1.1.4.4. Fenoterol.....	73
II.1.1.4.5. Salbutamol.....	74
II.1.1.4.6. Salmeterol.....	75
II.1.1.4.7. Pirbuterol.....	76
II.1.1.4.8. Formoterol.....	76
II.1.1.4.9. Bitolterol.....	77
II.1.1.4.10. Procaterol.....	78
II.1.1.4.11. Isoetarina.....	79
II.1.1.4.12. Hexoprenalina.....	80
II.1.1.4.13. Reproterol.....	81
II.1.1.4.14. Ritodrina.....	83
II.1.1.4.15. Isoxuprina.....	83
II.1.1.4.16. Bufenina.....	84
II.1.1.4.17. Bameetan.....	85
II.1.1.4.18. Dobutamina.....	85
II.1.1.4.19. Prenalterol.....	86
II.1.2. <i>Simpatomimetice indirecte</i>	87
II.1.2.1. Hidroxiamfetamina.....	88
II.1.3. <i>Simpatomimetice mixte</i>	89
II.1.3.1. Clorhidrat de efedrină.....	89
II.1.3.2. Pseudoefedrina.....	91
II.1.3.3. Fenilpropanolamina.....	93
II.1.3.4. Metaraminol.....	93
II.1.3.5. Mefentermina.....	94
II.2. <i>Simpatolitice (adrenolitice)</i>	104
II.2.1. <i>Alfa-adrenolitice (alfa-blocante)</i>	104
II.2.1.1. Derivați de indolil-etil-amină.....	105
II.2.1.1.1. Alcaloizi din ergot.....	105
II.2.1.1.1.1. Hidrogenmaleat de ergometrină.....	109
II.2.1.1.1.2. Metilergometrina.....	110
II.2.1.1.1.3. Metisergid.....	111
II.2.1.1.1.4. Tartrat de ergotamină.....	112
II.2.1.1.1.5. Dihidroergotamina.....	113
II.2.1.1.1.6. Ergotoxina.....	114
II.2.1.1.1.7. Dihidroergotoxina.....	114
II.2.1.1.2. Yohimbani.....	115
II.2.1.1.2.1. Yohimbina.....	116
II.2.1.1.2.2. Rauwolfina.....	116
II.2.1.1.2.3. Coriantina.....	117
II.2.1.1.3. Derivați de lisergol.....	117
II.2.1.1.3.1. Nicergolina.....	117
II.2.1.1.4. Indoramin.....	118
II.2.1.2. Derivați de β -halogeno-alchil-amină.....	119
II.2.1.2.1. Fenoxibenzamina.....	119

69	II.2.1.3. Derivați de imidazolină.....	120
69	II.2.1.3.1. Clorhidrat de tolazolină.....	120
70	II.2.1.3.2. Fentolamina.....	122
70	II.2.1.4. Derivați de chinazolină.....	123
71	II.2.1.4.1. Prazosin.....	123
72	II.2.1.4.2. Terazosin.....	125
73	II.2.1.4.3. Doxazosin.....	126
74	II.2.1.4.4. Bunazosin.....	126
75	II.2.1.4.5. Alfuzosin.....	127
76	II.2.1.4.6. Trimazosin.....	128
76	II.2.1.4.7. Ketanserina.....	128
77	II.2.1.5. Compuși cu structuri diverse.....	129
78	II.2.1.5.1. Tamsulosin.....	129
79	II.2.1.5.2. Uradipil.....	130
80	II.2.2. <i>Beta-adrenolitice (beta-blocante)</i>	131
81	II.2.2.1. Beta-adrenolitice neselective.....	134
83	II.2.2.1.1. Propranolol.....	134
83	II.2.2.1.2. Alprenolol.....	137
84	II.2.2.1.3. Oxprenolol.....	138
85	II.2.2.1.4. Timolol.....	139
85	II.2.2.1.5. Metipranolol.....	140
86	II.2.2.1.6. Penbutolol.....	141
87	II.2.2.1.7. Nadolol.....	142
88	II.2.2.1.8. Levobunolol.....	142
89	II.2.2.1.9. Tertatolol.....	143
89	II.2.2.1.10. Carteolol.....	144
91	II.2.2.1.11. Pindolol.....	145
93	II.2.2.1.12. Sotalol.....	145
93	II.2.2.2. Adrenolitice beta ₁ -selective.....	146
94	II.2.2.2.1. Practolol.....	147
104	II.2.2.2.2. Atenolol.....	148
104	II.2.2.2.3. Metoprolol.....	150
105	II.2.2.2.4. Acebutolol.....	151
105	II.2.2.2.5. Esmolol.....	152
109	II.2.2.2.6. Betaxolol.....	153
110	II.2.2.2.7. Bisoprolol.....	153
111	II.2.2.2.8. Celiprolol.....	154
112	II.2.2.2.9. Talinolol.....	155
113	II.2.2.2.10. Nebivolol.....	155
114	II.2.3. <i>Beta-adrenolitice cu acțiune asociată alfa-adrenolitică</i>	156
114	II.2.3.1. Labetalol.....	156
115	II.2.3.2. Carvedilol.....	157
116	II.2.4. <i>Neurosimpatolitice</i>	158
116	II.2.4.1. Substanțe care depletă depozitele de catecolamine.....	159
117	II.2.4.1.1. Reserpina.....	159
117	II.2.4.1.2. Sulfat de guanetidină.....	160
117	II.2.4.2. Substanțe care inhibă biosinteza de catecolamine.....	161
118	II.2.4.2.1. Metildopa.....	161
119	II.2.4.3. Substanțe care inhibă eliberarea de noradrenalină din depozitele granulare.....	163
119	II.2.4.3.1. Bretiliu.....	163

II.2.5. <i>Simpatolitice agoniști presinaptici α_2 și/sau imidazolinici I_1</i>	164
II.2.5.1. Clonidina.....	164
II.2.5.2. Apraclonidina.....	167
II.2.5.3. Guanabenz.....	168
II.2.5.4. Guanfacina.....	169
II.2.5.5. Moxonidina.....	170
II.2.5.6. Rilmenidina.....	179
III. SUBSTANȚE FARMACEUTICE CU ACȚIUNE ÎN DOMENIUL COLINERGIC	179
III.1. <i>Parasimpatomimetice</i>	181
III.1.1. <i>Parasimpatomimetice directe</i>	182
III.1.1.1. Colina.....	182
III.1.1.2. Clorura de acetilcolină.....	184
III.1.1.3. Clorura de metacolină.....	186
III.1.1.4. Carbacol.....	187
III.1.1.5. Clorura de betanecol.....	189
III.1.1.6. Muscarina.....	190
III.1.1.7. Arecolina.....	191
III.1.1.8. Xanomelina.....	191
III.1.1.9. Pilocarpina.....	192
III.1.1.10. Oxotremorina.....	194
III.1.2. <i>Parasimpatomimetice indirecte</i>	195
III.1.2.1. Anticolinesterazice reversibile.....	195
III.1.2.1.1. Edrofoniu.....	195
III.1.2.1.2. Fizostigmina.....	196
III.1.2.1.3. Bromura de neostigmină.....	198
III.1.2.1.4. Bromura de demecariu.....	201
III.1.2.1.5. Bromura de piridostigmină.....	202
III.1.2.1.6. Bromura de distigmin.....	203
III.1.2.1.7. Clorura de ambenoniu.....	204
III.1.2.1.8. Tacrin.....	205
III.1.2.1.9. Donezepil.....	206
III.1.2.1.10. Rivastigmina.....	207
III.1.2.1.11. Metrifonat.....	207
III.1.2.1.12. Galantamina.....	208
III.1.2.2. Anticolinesterazice ireversibile spontan sau greu reversibile.....	209
III.1.2.2.1. Isoflurofat.....	211
III.1.2.2.2. Ecotiofat.....	212
III.1.2.3. Reactivatori de colinesterază.....	213
III.1.2.3.1. Izonitrozina.....	213
III.1.2.3.2. Pralidoxima.....	214
III.1.2.3.3. Trimedoxim.....	215
III.1.2.3.4. Clorura de obidoximă.....	215
III.2. <i>Parasimpatolitice</i>	219
III.2.1. <i>Parasimpatolitice naturale</i>	220
III.2.1.1. Atropina.....	220
III.2.1.2. Scopolamina.....	223
III.2.2. <i>Parasimpatolitice de semisinteză și sinteză</i>	225
III.2.2.1. Esteri bazici.....	226
III.2.2.1.1. Metanitrat de atropină.....	226

<i>i I₁</i>	164	III.2.2.1.2. Oxid de atropină.....	227
.....	164	III.2.2.1.3. Metabromură de scopolamină.....	227
.....	167	III.2.2.1.4. Oxid de scopolamină.....	228
.....	167	III.2.2.1.5. Bromura de n-butil-scopolamină.....	228
.....	168	III.2.2.1.6. Bromura de ipratropium.....	230
.....	169	III.2.2.1.7. Bromura de oxitropium.....	230
.....	170	III.2.2.1.8. Bromura de tiotropium.....	231
.....	179	III.2.2.1.9. Bromhidrat de homatropină.....	233
.....	181	III.2.2.1.10. Bromura de metil-homatropină.....	233
.....	182	III.2.2.1.11. Clorhidrat de eucatropină.....	234
.....	182	III.2.2.1.12. Bromura de mepenzolat.....	234
.....	184	III.2.2.1.13. Clorhidrat de oxifenciclimină.....	235
.....	186	III.2.2.1.14. Bromura de glicopirolat.....	236
.....	187	III.2.2.1.15. Clorhidrat de ciclopentolat.....	237
.....	189	III.2.2.1.16. Clorhidrat de oxibutinin.....	238
.....	190	III.2.2.1.17. Bromura de clidiniu.....	239
.....	191	III.2.2.1.18. Clorhidrat de dicitomină.....	240
.....	191	III.2.2.1.19. Bromura de otiloniu.....	241
.....	192	III.2.2.1.20. Bromura de metantelină.....	242
.....	194	III.2.2.1.21. Bromura de propantelină.....	243
.....	195	III.2.2.2. Eteri bazici.....	244
.....	195	III.2.2.3. Aminoalcooli.....	244
.....	196	III.2.2.4. Aminoamide.....	245
.....	198	III.2.2.4.1. Iodura de izopropamidă.....	245
.....	201	III.2.2.4.2. Tropicamida.....	246
.....	202	III.2.2.4.3. Clorhidrat de fenpipramidă.....	246
.....	203	III.2.2.5. Compuși cu structuri diverse.....	247
.....	204	III.2.2.5.1. Pirenzepina.....	247
.....	205	III.2.2.5.2. Telenzepina.....	248
.....	206	III.2.3. <i>Antispastice musculotrope</i>	249
.....	207	III.2.3.1. Clorhidrat de papaverină.....	249
.....	208	III.2.3.2. Clorhidrat de etaverină.....	256
.....	209	III.2.3.3. Clorhidrat de eupaverină.....	256
.....	211	III.2.3.4. Dioxilina.....	258
.....	212	III.2.3.5. Clorhidrat de octaverină.....	258
.....	213	III.2.3.6. Drotaverina.....	259
.....	213	III.2.3.7. Clorhidrat de mebeverină.....	260
.....	214	III.2.3.8. Clorhidrat de pitofenonă.....	261
.....	215	BIBLIOGRAFIE.....	269
.....	215	INDEX.....	277
.....	219		
.....	220		
.....	220		
.....	223		
.....	225		
.....	226		
.....	226		

ABREVIERI

A	– adrenalină
colab.	– colaboratori
cp.	– comprimate
cp. film.	– comprimate filmate
cps.	– capsule
cps. elib. prel.	– capsule cu eliberare prelungită
cps. ret.	– capsule retard
cca.	– circa
COMT	– catecol-ortometil-transferaza
DCI	– denumire comună internațională
D, L	– prefixe ce se referă la apartenența substanței la una din seriile sterice
DMSO	– dimetilsulfoxid
ex.	– exemplu
FR X	– Farmacopeea Română, ediția a X-a
g	– gram
i.m.	– intramuscular
i.v.	– intravenos
kg	– kilogram
l	– litru
M	– concentrație molară
MAO	– monoaminoxidaza
mg	– miligram (10^{-3} g)
ml	– mililitru (10^{-3} l)
NA	– noradrenalină
nM	– nanomolar (10^{-9} M)
p.f.	– punct de fierbere
pH	– logaritmul zecimal cu semn schimbat al concentrației ionilor de hidrogen
pka	– logaritmul zecimal cu semn schimbat al constantei de aciditate
p.t.	– punct de topire
R, S	– notație, conform convenției: “R-S”, referitoare la proprietatea enantiomerilor de a roti planul luminii polarizate în sensul acelor de ceasornic (“rectus” = dreapta, și respectiv, în sens invers acelor de ceasornic “sinister” = stânga).
săpt.	– săptămână
s.c.	– subcutanat
SNC	– sistem nervos central
sol.	– soluție
sol. inj.	– soluție injectabilă
sol. perf.	– soluție perfuzabilă
supoz.	– supozitoare
$t_{1/2}$	– timp de înjumătățire (semi-viață)
μ g	– microgram
°C	– grade Celsius

Capitolul I.

ANESTEZICE LOCALE

Anestezicele locale reprezintă un grup de substanțe farmaceutice care administrate local, în apropierea unei formațiuni nervoase, blochează reversibil formarea sau conducerea influxului nervos în teritoriul afectat, producând pierderea sensibilității dureroase, fără lezarea fibrelor nervoase [27].

Mecanism de acțiune. Pierderea sensibilității locale este rezultatul interferării procesului excitație-conducere, ca urmare a capacității anestezicelor locale de a diminua permeabilitatea fibrei nervoase pentru ionul Na^+ , prin blocarea canalelor de Na^+ , voltaj-dependente, cu *stabilizarea membranară* consecutivă [27, 134]. Rezultatul este creșterea pragului de excitabilitate, împiedicarea depolarizării, respectiv a potențialului de acțiune propagat și în final blocarea impulsului nervos [134].

Clasificare. Cercetările în clasa anestezicelor locale au avut ca punct de plecare cocaina, alcaloid tropanic introdus în terapeutică în 1884 de către medicul oftalmolog K. Koller, în urma experimentelor făcute pe corneea de iepure [165]. Deși cocaina s-a dovedit a fi un medicament valoros, utilizarea sa în terapeutică este limitată, motiv pentru care au fost întreprinse numeroase cercetări care au condus la descoperirea de noi anestezice locale cu structură mai mult sau mai puțin apropiată cocainei.

După *origine și structură chimică* anestezicele locale se clasifică în:

- ❖ **Anestezice locale naturale** – alcaloizi cu nucleu tropanic: cocaina
- ❖ **Anestezice locale de sinteză:**

- ◆ **Esteri:**

- *Esteri alchilici:* benzocaina, butamben etc.
- *Esteri bazici:* amilocaina, amidricaina, procaina, tetracaina, oxibuprocaina etc.

- ◆ **Amide:** lidocaina, bupivacaina, levobupivacaina, mepivacaina, prilocaina etc.

Anestezicele locale produc [27]:

- ✓ Anestezia fibrelor motorii cu relaxarea și chiar paralizia mușchilor striati locali (la doze mari);
- ✓ Anestezia fibrelor nervoase vegetative cu vasodilatație locală, ceea ce determină grăbirea absorbției și scurtarea efectului anestezic local cât și vasodilatație generală cu hipotensiune periculoasă (în rahianestezie);

✓ Toate anestezicele locale, dependent de doză, au efect stimulant pe SNC, de la hiperexcitabilitate psihomotorie, până la convulsii;

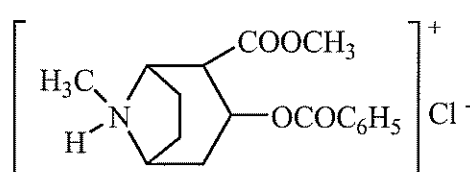
✓ La nivel cardiovascular pot provoca stimulare cu tahicardie și HTA prin mecanism simpatomimetic (cocaina), sau vasodilatație și hipotensiune arterială prin mecanism muscilotrop și parasimpatolitic (procaina, i.v.). La administrare i.v. lidocaina are proprietăți antiaritmice prin blocarea canalelor pentru Na^+ .

Indicații terapeutice. Anestezicele locale se indică în intervenții chirurgicale de mică anvergură, fără pierderea cunoștinței; tehnici de investigație invazive (puncție venoasă la copii, puncție lombară, etc.); pentru efectuarea anumitor manevre endoscopice ca și pentru calmarea temporară a unor dureri localizate (nevralgii, mialgii, artralgii). Se mai pot utiliza ca antiaritmice (lidocaina, i.v.) sau spasmolitice (procaina, i.v.) [27].

I.1. ANESTEZICE LOCALE NATURALE

I.1.1. COCAINA

COCAINI HYDROCHLORIDUM (DCI, FR X)



clorhidrat de (1R,2R,3S,5S)-3-benzoil-oxi-2-metoxycarbonil-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan

Sinonim: Metilbenzoilecgonină

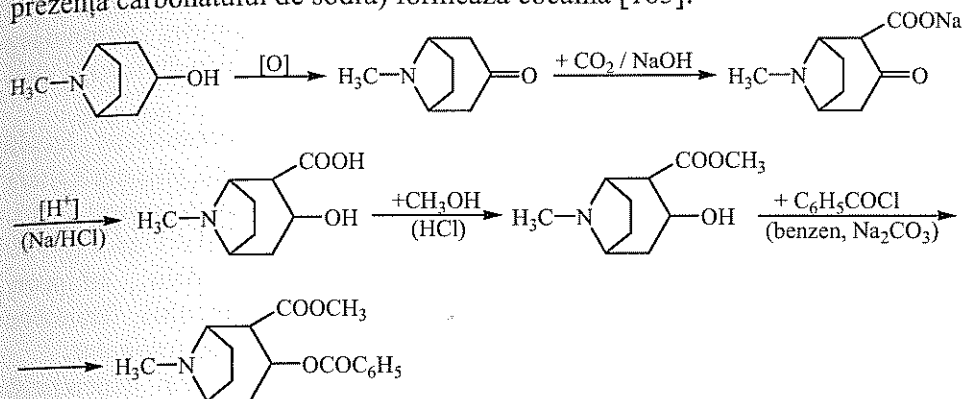
Cocaina a fost izolată în 1860 de către *Niemann*, din frunzele arbustului *Erytroxylon coca*, fam. *Erytroxylaceae*, unde se găsește alături de alți compuși cu structură asemănătoare: benzoilecgonină, cinamilcocaină etc.

Descriere. Cristale albe cu aspect mătăsoș sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, p.t. 197°C (cu descompunere), producând pe limbă anestezie trecătoare. Este foarte solubil în apă (1:0,5), solubil în alcool (1:3), glicerol (1:3), cloroform (1:30), practic insolubil în acetonă, benzen, eter de petrol, parafină lichidă și uleiuri grase. Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la *Venena*. [167, 170]. FR X prevede ca doză maximă pentru o dată 30 mg.

Sinteză. Dată fiind importanța acestui alcaloid, obținerea prin sinteză a preocupat pe numeroși cercetători. Pentru a sintetiza cocaina, *Willstätter* a

stimulant pe
e și HTA prin
hipotensiune
ina, i.v.). La
urea canalelor
n intervenții
; tehnici de
, etc.); pentru
i temporară a
ot utiliza ca

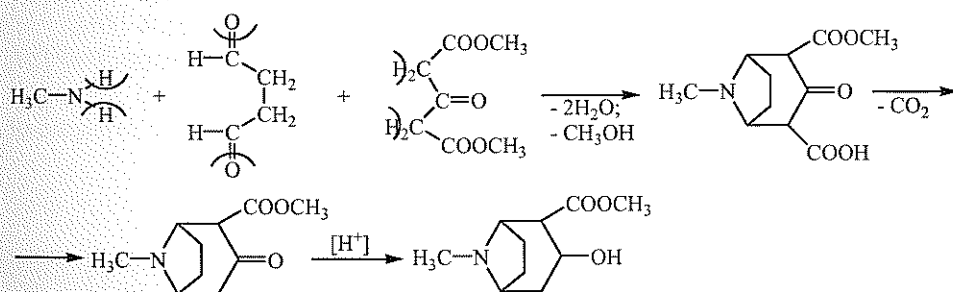
pornit de la tropanol, care prin oxidare a condus la tropanonă. Prin tratare cu dioxid de carbon, în prezența hidroxidului de sodiu, tropanona trece în sarea de sodiu a acidului tropanon-2-carboxilic. Hidrogenarea acestui intermediar (amalgam de sodiu și acid clorhidric) conduce la ecgonină, care prin esterificarea funcției carboxil (cu alcool metilic și acid clorhidric) și benzoilarea funcției alcoolice (cu clorură de benzoil în soluție benzenică și în prezența carbonatului de sodiu) formează cocaina [165].



LE

Esterul metilic al ecgoninei, intermediar important în sinteza cocainei, se poate obține prin mai multe scheme de reacții. Cea mai avantajoasă s-a dovedit reacția de condensare a metil-aminei cu dialdehida acidului succinic și cu diesterul metilic al acidului aceton-dicarboxilic. Se obține ca intermediar monoesterul metilic al acidului tropanon-3,5-dicarboxilic, care prin decarboxilare și reducere formează metil-ecgonina [165].

3-metil-8-



le arbustului
ături de alți
aină etc.
ină albă, fără
nd pe limbă
alcool (1:3),
azen, eter de
bine închise,
aximă pentru

În terapeutică cocaina se utilizează îndeosebi sub formă de *clorhidrat*, ce se obține prin aducerea la sicitate, sub presiune redusă, a unei soluții saturate de cocaină în acid clorhidric. Reziduul format se reia cu solvenți organici (alcool etilic absolut, eter, benzen etc.) și se recrystalizează din alcool [165].

rin sinteză a
Willstätter a

Acțiune farmacologică. Aplicată pe mucoase, cocaina are acțiune anestezică locală, ce se instalează în 2-5 minute și durează 30-45 minute. Anestezia este însoțită de vasoconstricție, ceea ce conduce la prelungirea

acțiunii și diminuarea sângerării din intervențiile chirurgicale. Ca efecte generale cocaina se comportă ca un adrenomimetic, provocând vasoconstricție cu hipertensiune arterială și tahicardie [39]. Efectele adrenergice se explică prin capacitatea cocainei de a împiedica recaptarea noradrenalinei de către terminațiile simpatice, cu creșterea consecutivă a disponibilului de mediator la nivelul sinapsei efectoare [134]. La nivelul SNC provoacă stimulare psihomotorie, uneori cu stare de euforie. Inițial sunt afectați centrii superiori (logoree, hiperactivitate motorie, diminuarea senzației de oboseală, creșterea rapidității operațiilor intelectuale), după care acțiunea cuprinde și centrii inferiori (tahipnee) [118].

Precauții. Nu se injectează deoarece produce vasoconstricție locală puternică ce cauzează fenomene ischemice și are toxicitate sistemică mare [39]. Nu se utilizează în oftalmologie deoarece produce lezarea corneei [170].

Intoxicația cu cocaină. *Intoxicația acută* apare la doze relativ mici (30-50 mg) și se caracterizează prin: neliniște, confuzie, delir, tahipnee, hipertensiune arterială, tahicardie, hipertermie, uneori convulsii, fenomene urmate de deprimare centrală progresivă până la colaps și stop respirator.

Intoxicația cronică (cocainomania), se caracterizează prin dependență psihică puternică; toleranța și dependența fizică fiind mai slabe. Drogul este administrat, de obicei, prin prizare nazală. Cocainomanii prezintă tulburări psihice, își neglijează obligațiile sociale, decad fizic și moral și recurg la acte antisociale pentru a-și procura drogul. Apar midriază, leziuni ale septului nazal până la gangrenă și perforare datorită vasoconstricției excesive [134]. Sindromul de abstenență este moderat și se caracterizează prin oboseală, stare depresivă și hiperfagie.

Indicații terapeutice. Se utilizează exclusiv local în chirurgia ORL, ca anestezic local de suprafață, sub formă de soluție de concentrație 4-10%.

Doza maximă pentru o dată este de 30 mg (12 pic. din soluție 5%) [27, 134].

Produse farmaceutice:

- ❖ Cocaine hydrochloride: cp. pentru soluții de uz topic.

1.2. ANESTEZICE LOCALE DE SINTEZĂ

Deși cocaina a fost și rămâne un medicament valoros, utilizarea sa în terapeutică este limitată întrucât prezintă numeroase dezavantaje: produce euforie și excitație psihică urmată de depresie, determină obișnuință ceea ce conduce la cocainomanie și are toxicitate sistemică pronunțată. Înlăturarea acestor dezavantaje justifică cercetările întreprinse în vederea obținerii de noi compuși, al căror studiu a condus la stabilirea unor relații importante între structura chimică și acțiunea farmacologică.

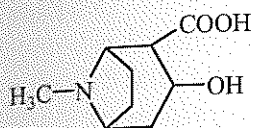
le. Ca efecte
provoacă
[39]. Efectele
recaptarea
consecutivă a
a nivelul SNC
Inițial sunt
diminuarea
le), după care

tracție locală
stemică mare
corneei [170].
v mici (30-50
ir, tahipnee,
iii, fenomene
spirator.
dependență
Drogul este
intă tulburări
tecurg la acte
ale septului
cesive [134].
oseală, stare

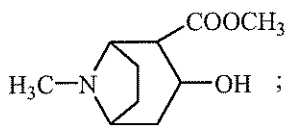
gia ORL, ca
4-10%.
ție 5%) [27,

Relații structură chimică – acțiune farmacologică [33, 64, 97, 125, 165]:

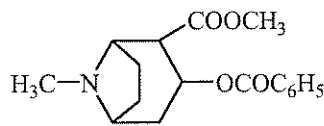
❖ Comparativ cu cocaina, ecgonina și metilecgonina (esterul metilic al ecgoninei) sunt lipsite de acțiune anestezică locală, ceea ce evidențiază rolul *benzoilării* în apariția acțiunii anestezice locale;



Ecgonină

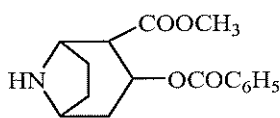


Metilecgonină



Cocaina

❖ Înlăturarea *radicalului metil* de la atomul de azot heterociclic are drept consecință diminuarea acțiunii anestezice locale (ex. norcocaina);

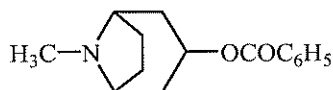


Norcocaina

❖ *Schimarea poziției grupărilor funcționale* (COOCH_3 , OCOC_6H_5) din molecula cocainei determină micșorarea acțiunii anestezice locale (ex. α -cocaina);

 α -Cocaina

❖ *Gruparea carbmetoxi* ($-\text{COOCH}_3$) deși se pare că nu are un rol important în determinarea acțiunii anestezice locale, îndepărtarea ei conduce la creșterea toxicității (ex. tropacocaina);



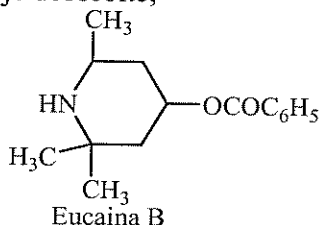
Tropacocaina

❖ *Radicalul benzoil* poate fi înlocuit cu alți radicali cu păstrarea acțiunii anestezice locale, cu condiția ca aceștia să provină de la un *acid aromatic* (acid cinamic, truxilic);

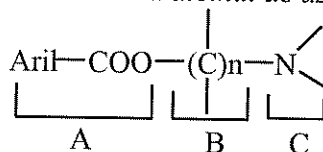
❖ Prezența *nucleului tropanic* nu este absolut necesară pentru acțiunea anestezică locală, observație extrem de importantă care a permis obținerea de compuși cu structură mai simplă.

893928

✓ Dintre cele două nuclee condensate ce intră în structura nucleului tropanic, importanță deosebită pare a avea *nucleul piperidinic*; eucaina B este un anestezic local cu acțiune similară cocainei, fără însă a prezenta avantaje deosebite;



✓ Cercetări ulterioare au permis stabilirea unor cerințe structurale mai simple pentru ca o substanță să fie un bun anestezic local; din punct de vedere chimic acesta trebuie să fie un *ester al unui acid aromatic cu un aminoalcool substituit la atomul de azot*:



Regiunea A (componenta acidă):

- Când acidul este *aromatic sau alchilaromatic*, compușii corespunzători au o acțiune anestezică locală superioară compușilor în care acidul este *alifatic*;
- Substituția radicalului aromatic cu radicali ce cresc densitatea electronică a grupării carbonil, determină creșterea activității. Cei mai favorabili s-au dovedit a fi radicalii *alchil, alcooxi, și alchilamino* în poziția para sau orto;
- Înlocuirea radicalului fenil cu un radical heterociclic nu prezintă avantaje deosebite;
- Prin înlocuirea grupării ester cu o grupare amidică sau cetonică se obțin compuși cu acțiune de mai lungă durată;
- Componenta acidă constituie centrul lipofilic al moleculei. Liposolubilitatea are un rol determinant în acțiunea anestezică locală, întrucât de gradul de lipofilie depinde capacitatea moleculei de a traversa membrana celulei axonale pentru a se lega de receptor.

Regiunea B (catena alifatică)

- Lungimea optimă a catenei alifatice este de 2 sau 3 atomi de carbon;
- Ramificarea catenei alifatice sau intercalarea unui heterociclu nu oferă avantaje deosebite în ceea ce privește efectul anestezic local;

Regiunea C (componenta bazică)

• Prezența componentei bazice este utilă pentru formarea de săruri solubile în apă. Din acest motiv componenta bazică este considerată centrul hidrofilic al moleculei. Hidrosolubilitatea joacă un rol esențial în transportul anestezicului local la nivelul celulei axonale, și odată pătruns în celulă la receptor.

• Substituția atomului de azot cu radicali alchil cu volum mare intensifică activitatea anestezică locală dar compușii sunt mai iritanți;

• Includerea atomului de azot într-un heterociclu piperidinic sau pirolidinic păstrează acțiunea anestezică locală fără a oferi avantaje deosebite. Dimpotrivă, radicalul morfolinic reduce acțiunea anestezică locală;

În proiectarea și obținerea de noi anestezice locale valoroase s-a urmărit atât înlăturarea dezavantajelor cocainei cât și îndeplinirea unor condiții pentru ca anestezicul local să fie apreciat în practică, și anume:

- ✓ structura moleculei să confere un echilibru între caracterul lipofil și hidrofil. Dacă domină caracterul hidrofil, acțiunea anestezică locală este slabă întrucât penetrarea prin membrana celulară este redusă. Dacă dimpotrivă predomină caracterul lipofil, acțiunea anestezică locală este tot slabă, de data aceasta datorită solubilității reduse în mediul intracelular și extracelular. Anestezicele locale cele mai eficiente au valori ale pKa cuprinse între 7,5-9,5;
- ✓ să formeze soluții cu un pH cât mai apropiat de 7, pentru a nu produce iritații locale și pentru a fi complet inofensive pentru țesuturi;
- ✓ soluția apoasă să fie stabilă la sterilizare;
- ✓ să nu fie incompatibil cu substanțele vasoconstrictoare, de tipul adrenalinei. Această condiție este deosebit de importantă, întrucât majoritatea anestezicelor locale au acțiune vasodilatatoare, ceea ce determină o difuzare rapidă a medicamentului de la locul de administrare și o acțiune de scurtă durată; asocierea cu un vasoconstrictor mărește durata și profunzimea acțiunii.

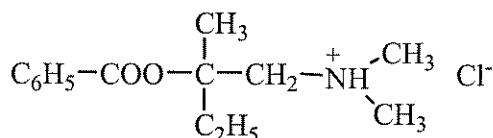
Clasificarea anestezicelor locale de sinteză

- ♦ Esteri bazici ai acidului benzoic: amilocaina, amidricaina, piperocaina;
- ♦ Esteri alchilici ai acidului p-amino-benzoic: benzocaina, butamben;
- ♦ Esteri bazici ai acidului p-amino-benzoic: procaina, clorprocaina, tetracaina, propoxicaina, proparacaina;
- ♦ Compuși cu structură amidică: mepivacaina, bupivacaina, etidocaina, levobupivacaina, ropivacaina, lidocaina, prilocaina, articaina, cincocaina;
- ♦ Compuși cu structuri diverse: pramoxin.

I.2.1. ESTERI BAZICI AI ACIDULUI BENZOIC

Prin esterificarea acidului benzoic cu aminoalcooli cu catenă liniară sau ramificată s-au obținut compuși cu acțiune anestezică locală puternică și de lungă durată, netoxici și neiritanți.

I.2.1.1. AMILOCAINA AMYLOCAINE HYDROCHLORIDE (DCI)

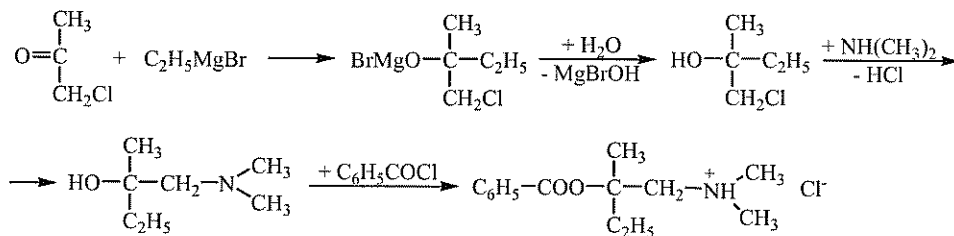


clorhidrat de 1-dimetilamino-2-metil-2-benzoil-oxibutan

Sinonim: Stovaina, Amileină

Descriere. Pulbere cristalină, albă, cu gust amar, p.t. 175°C, solubilă în apă, alcool; insolubilă în eter; soluția apoasă 5% este ușor acidă [165].

Sinteză. Amilocaina se obține prin tratarea monocloracetonei cu bromură de etilmagneziu, hidroliza intermediarului organomagnezian, urmată de condensarea halogenoalcoolului format cu dimetilamina. Esterificarea aminoalcoolului rezultat cu clorură de benzoil conduce la clorhidratul de amilocaină [165].



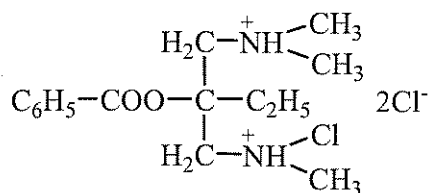
Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Amilocaina este un anestezic local cu acțiune similară cocainei dar de aproximativ 5 ori mai puțin toxică. Este un analeptic cardiac și nu produce hipertensiune arterială. Se utilizează ca anestezic local pentru piele și mucoase intrând în compoziția unor produse farmaceutice destinate durerilor de gât, durerilor gingivale și durerilor anorectale [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Babygencal;
- ❖ Dentophar;
- ❖ Amygdol.

I.2.1.2. AMIDRICAINA

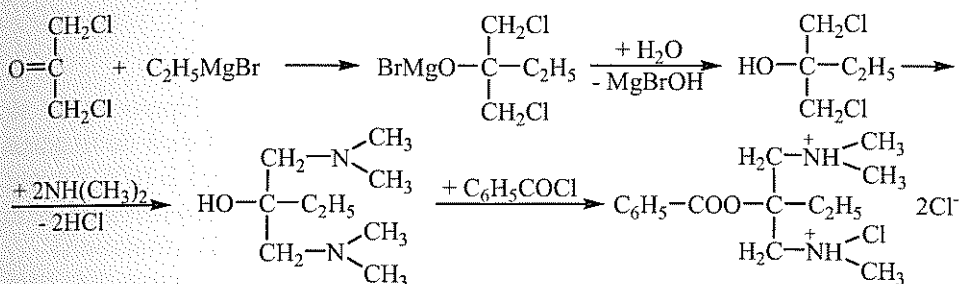
AMYDRICAINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 1,1-bis(dimetilaminometil)-1-benzoil-oxipropan

Sinonim: Alypine

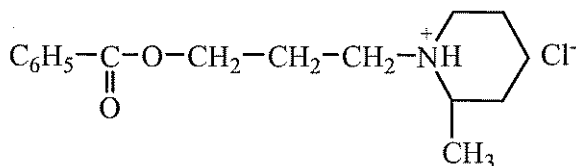
Sinteză. Amidricaina se obține asemănător amilocainei, prin tratarea 1,3-dicloracetonei cu bromură de etilmagneziu, hidroliza intermediarului organomagnezian și condensarea halogenoalcoolului rezultat cu dimetilamina. Esterificarea aminoalcoolului format cu clorură de benzoil conduce la clorhidratul de amidricaină [165].



Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Amidricaina este un anestezic local, utilizat pentru piele și mucoase [170].

I.2.1.3. PIPEROCAINA

PIPEROCAINE HYDROCHLORIDE (DCI)



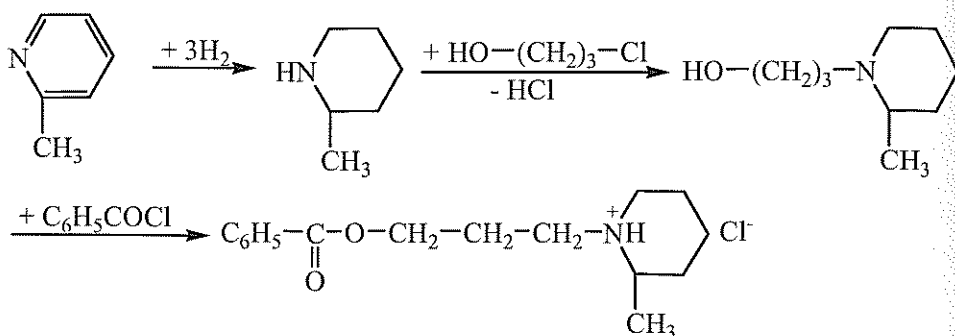
clorhidrat de 3-(2'-metilpiperidino)-1-benzoil-oxipropan

Piperocaina este un anestezic local în care atomul de azot este inclus în heterociclul 2-metilpiperidinic.

Sinonim: Metycaine

Descriere. Sub formă de *clorhidrat* este o substanță cristalină, fără miros, cu gust amar, p.t. 172-175°C, solubilă în apă (1 g : 1,5 ml), alcool (1 g : 4,5 ml) și cloroform, insolubilă în eter [165].

Sinteză. Piperocaina se obține prin condensarea α -pipecolinei cu 3-clor-1-propanol, reacție urmată de esterificarea aminoalcoolului rezultat cu clorura de benzoil. La rândul ei α -pipecolina se obține prin reducerea α -picolinei cu sodiu metallic în alcool absolut; cu staniu și acid clorhidric sau catalitic în prezența nichelului [165].

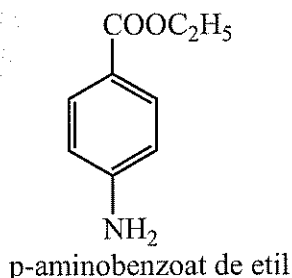


Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Piperocaina se utilizează îndeosebi ca anestezic local; în oftalmologie sub formă de unguent oftalmic 2-4%, pentru dureri de gât și nas sub formă de soluții 2-10%. Se mai poate utiliza ca anestezic de infiltrație (soluție 0,5%), în anestezia de bloc nervos (soluție 0,5-2%) și în rahianestezie (soluție 1,5%) [33].

I.2.2. ESTERI ALCHILICI AI ACIDULUI PARA-AMINOBENZOIC

Esterii alchilici ai acidului para-aminobenzoic au acțiune anestezică pronunțată, dar sunt foarte puțin solubili în apă. Nu pot fi folosiți sub formă de săruri cu acizii minerali, deoarece gruparea aminică le conferă o bazicitate slabă (amină aromatică) și în soluție aceste săruri hidrolizează cu ușurință. Faptul că nu se pot prepara soluții injectabile constituie un mare inconvenient, utilizarea lor fiind limitată doar la aplicații locale superficiale.

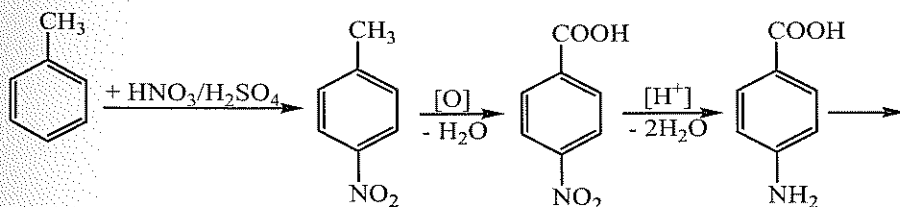
I.2.2.1. BENZOCAINA BENZOCAINUM (FR X, DCI)



Sinonim: Anestezină, Etoform

Descriere. Cristale incoloro sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar, p.t. 88-92°C, producând pe limbă o anestezie trecătoare. Este ușor solubilă în alcool (1:5), cloroform (1:2) și eter (1:4), puțin solubilă în uleiuri grase, foarte puțin solubilă în apă (1:2500) [33, 167].

Sinteză. Benzocaina a fost obținută pentru prima dată în 1880 de către *K. Ritsert*. Se utilizează ca materie primă toluenul care prin reacții succesive de nitrare, oxidare și reducere formează acid para-aminobenzoic. După protejarea grupării amino prin tratare cu anhidridă acetică, urmată de esterificare cu alcool etilic absolut în prezența acidului sulfuric conc. drept catalizator rezultă benzocaina [119, 165].





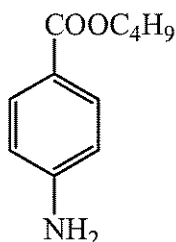
Acțiune farmacologică. Benzocaina este un anestezic local cu acțiune rapidă (15-30 minute) și prelungită (1-3 ore). Datorită solubilității reduse în apă se utilizează exclusiv local, în aplicații pe pielea și mucoasele lezate [35].

Indicații terapeutice. Intră în compoziția unor creme (2-20%) indicate în calmarea pruritului, pentru combaterea durerii din eritemele solare și arsurile de gradul I, ragade, fisuri, înțepături de insecte, dureri dentare la copii [33, 134]. Sub formă de comprimate pentru supt sau soluții de concentrație 0,5-1% pentru gargară sau spălături bucale se indică în leziuni dureroase ale mucoasei buco-faringiene. Se mai poate indica, oral, în doză de 100-300 mg sub formă de poțiuni în epigastralgie și vărsături. Intră în compoziția unor supozitoare (50 mg) sau unguente antihemoroidale (1-2%) [36, 37].

Produse farmaceutice:

- ❖ Hexoraletten: cp. pt. supt (clorhexidin 5 mg, benzocaină 1,5 mg) (Pfizer, SUA);
- ❖ Neocones: conuri dentare (neomicină sulfat 22 mg, benzocaină 5 mg) (Septodont, Franța);
- ❖ Dentocalm: ung. (benzocaină 60 mg/g, ulei de cuișoare 100 mg/g) (Pharco, Egipt);
- ❖ Hemorsal: supoz. (airol 0,083 g, dermatol 0,083 g, benzocaină 0,008 g, procaină 0,005 g, adrenalină 0,02 g) (Antibiotice, România);
- ❖ Hemorzon: supoz. (hidrocortizon acetat 8,9 g, tetraciclina 0,02 g, benzocaină 8,3 mg, procaină clorhidrat 5 mg) (Antibiotice, România);
- ❖ Elmiproct: ung. (hidrocortizon acetat 0,5 g, benzocaină 0,1 g, tocoferol acetat 0,1 g, extr. fluid de *Hamamelis* 2 g, extr. fluid de *Aesculus* 5 g, oxid de zinc 3 g) (Elmiprod, România).

I.2.2.2. BUTAMBEN BUTAMBEN (DCI)



p-aminobenzoat de n-butil

Butambenul este analogul butil-ester al benzocainei, mai activ dar și mai toxic.

Sinonim: Butesin, Butoform, Planoform

Descriere. Este o substanță solidă, cristalină, p.t. 57-59°C, foarte puțin solubilă în apă (1 g : 7 l), solubilă în soluții diluate de acizi minerali, alcool, cloroform, eter, uleiuri grase. În terapeutică se utilizează sub formă de *picrat*, substanță solidă, de culoare galbenă [173].

Acțiune farmacologică/Indicații terapeutice. Se recomandă ca anestezic local în oftalmologie (soluție saturată) sau pentru combaterea durerilor din arsuri și afecțiuni anorectale (unguent 1%). Sub formă de suspensie 5% sau 10% se utilizează și în anestezia epidurală [33, 170].

Produse farmaceutice:

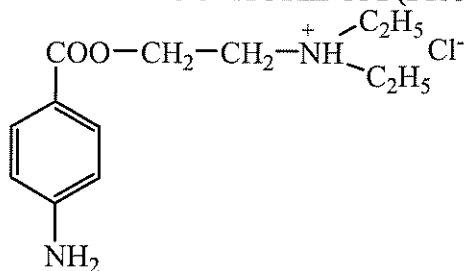
- ❖ Butesin picrate;
- ❖ Alvogil;
- ❖ Topicain.

I.2.3. ESTERI BAZICI AI ACIDULUI PARA-AMINOBENZOIC

Esterii bazici ai acidului para-aminobenzoic sunt anestezice locale mai puternice decât esterii alchilici. Structura lor relativ simplă și numeroasele posibilități de sinteză au contribuit la marea extindere a acestei grupe, care domină întreaga clasă de medicamente anestezice locale.

I.2.3.1. PROCAINA

PROCAINI HYDROCHLORIDUM (FR X, DCI)

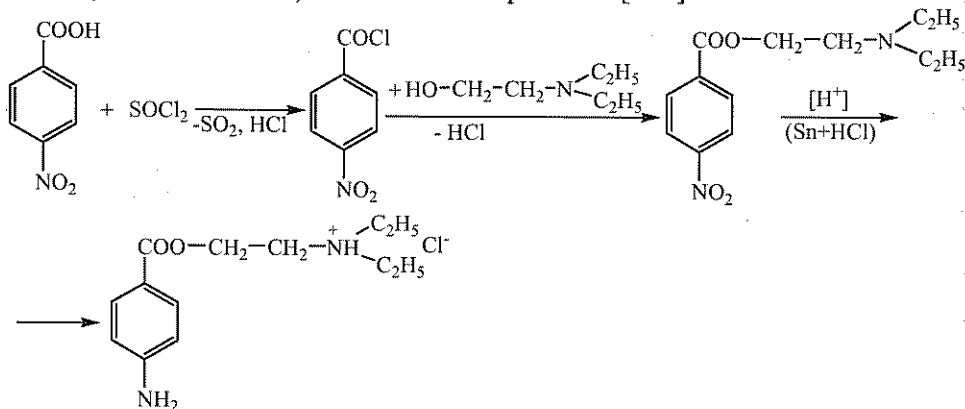


clorhidrat de p-aminobenzoat de 2-dietilaminoetil

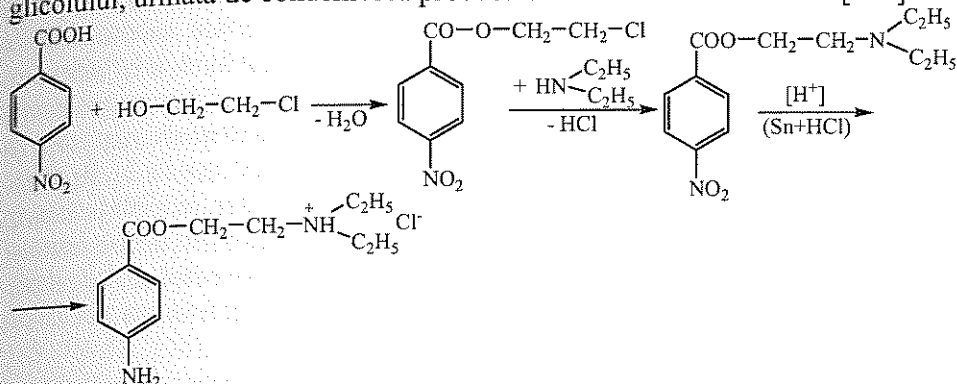
Sinonim: Novocaina

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, p.t. 154-158°C, producând pe limbă o anestezie trecătoare. Este foarte ușor solubilă în apă (1:1), solubilă în alcool (1:30), greu solubilă în cloroform și eter. Soluția apoasă are reacție neutră. Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la *Separanda* [33, 167, 169].

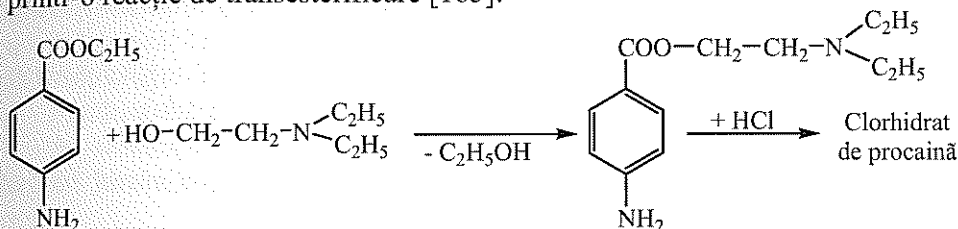
Sinteză. Se obține cu randamente mari utilizând ca materie primă acidul p-nitrobenzoic, care după o prealabilă transformare în clorură acidă, se esterifică cu dietilaminoetanolul. Para-nitroesterul rezultat se reduce (cu staniu și acid clorhidric) la clorhidrat de procaină [165]:



p-nitrobenzoatul de dietilaminoetil, intermediar în sinteza procainei se poate obține și prin esterificarea acidului *p*-nitrobenzoic cu monoclorhidrina glicolului, urmată de condensarea produsului rezultat cu dietilamina [165]:



Procaina se poate obține mai ușor, dar cu randamente mai mici, prin tratarea *p*-aminobenzoatului de etil (benzocaina) cu dietilaminoetanolul, printr-o reacție de transesterificare [165]:



Datorită unor reacții de oxidare favorizate de alcalinitatea sticlei, soluțiile de procaină se îngălbenesc, substanța devine mai toxică și mai puțin activă. Pentru a preîntâmpina oxidarea, soluția se stabilizează cu un antioxidant (NaHSO_3) și se înfirolează în atmosferă de gaz inert (N_2 , CO_2).

Acțiune farmacologică. Procaina este un anestezic local cu debut lent (15-20 minute) și acțiune de scurtă durată (20-60 minute). Întrucât are și acțiune vasodilatatoare, pentru prelungirea anesteziei locale se asociază cu adrenalina. În afară de acțiunea anestezică locală, la administrare i.v. procaina produce o serie de efecte sistemice: analgezie slabă (potențarea acțiunii morfinei); deprimarea miocardului și proprietăți antiaritmice; vasodilație, coronarodilație și hipotensiune arterială; acțiune neurotonică (de tipul piracetamului); acțiune trofic tisulară (întârzie procesul de îmbătrânire), acțiune antispastică și miorelaxantă [27, 93, 134].

Indicații terapeutice. Procaina este unul din cele mai utilizate anestezice locale datorită toxicității reduse și a sintezei ușor accesibile. Se utilizează în anestezia de infiltrație (soluție 1%) (nevralgii, mialgii, artralgi), în stomatologie (soluție 2%), în anestezia de conducere tronculară (soluție 1-

2%) cât și în rahianestezie (soluție 8%). Nu se utilizează ca anestezic de suprafață sau de contact datorită slabei absorbții prin pielea și mucoasele intacte. Administrarea i.v., în perfuzie, a unei soluții de procaină 1‰ (4 mg), în decurs de 20 minute, în condiții de monitorizare, poate calma durerile postoperatorii și cele din arsuri. Injectarea i.v. a 5 ml soluție 1%, lent și cu prudență, poate fi benefică pentru calmarea durerilor din cefalee, migrenă etc. Totodată în administrare i.v. poate fi utilă și ca antihipertensiv sau ca vasodilatator periferic în boala Raynaud. În doză de 100 mg la 2 zile, i.m., sau 200 mg/zi, oral, procaina poate avea efecte benefice la persoanele în vârstă, cu astenie, tulburări de somn, nervozitate, dificultăți de memorizare și de concentrare a atenției, apatie (produsele românești *Gerovital* și *Aslavital*). Concentrațiile mici realizate de aceste doze ameliorează troficitatea tisulară și pot întârzia procesul de îmbătrânire [36, 37, 134, 135].

Produse farmaceutice:

- ❖ Clorhidrat de procaină: sol inj. 1%, 2%, 4% (Sicomed, România);
- ❖ Novocaina : sol. inj. 2% (Farmaco, Rep. Moldova);
- ❖ Hemorzon: supoz. (Antibiotice România);
- ❖ Aslavital: dj. (procaină 100 mg, factor activator; procaină 25 mg, factor activator) (Sicomed, România);
- ❖ Gerovital H₃: cp. (procaină 100 mg, acid benzoic 6 mg, clorură de potasiu 5 mg, fosfat de sodiu 0,5 mg) (Sicomed, România).

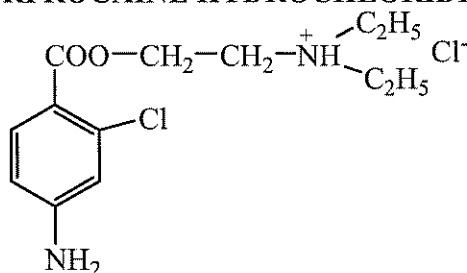
În terapeutică procaina se mai poate utiliza sub formă de *nitrat*, *butirat* sau *dihidrat* [173].

Nitratul de procaină este o substanță solidă, cristalină, p.t. 100-102°C, solubilă în apă și alcool. Soluția apoasă are caracter neutru.

Butiratul de procaină se prezintă sub formă de cristale higroscopice, solubile în apă, alcool și uleiuri vegetale.

Dihidratul de procaină este o substanță cristalină, p.t. 51°C, cu gust amar.

I.2.3.2. CLORPROCAINA CHLORPROCAINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 2-cloro-4-aminobenzoat de 2-dietilaminoetil

Spre deosebire de procaină, clorprocaina prezintă un radical clor, în poziția 2 (orto) de pe nucleul aromatic. Este mai activă și mai puțin toxică comparativ cu procaina iar efectul se instalează mai rapid.

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar. Este foarte solubilă în apă (1:20), solubilă în alcool (1:100), foarte puțin solubilă în cloroform, practic insolubilă în eter. Soluția apoasă are caracter acid [173].

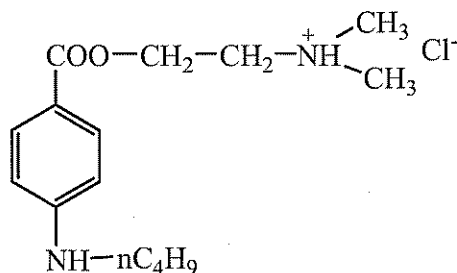
Acțiune farmacologică. Clorprocaina este un anestezic local cu acțiune similară procainei, efectul se instalează după 6-12 minute și este de scurtă durată (60 minute). La administrare sistemică este rapid hidrolizată de colinesteraza plasmatică, $t_{1/2}$ fiind de 19-26 secunde. Hidroliza rapidă este explicată de prezența atomului de clor din poziția orto, de pe nucleul aromatic, care prin efectul atrăgător de electroni, labilizează legătura ester [33, 48, 58, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca anestezic de infiltrație (soluție 1%), de bloc nervos și în rahianestezie (soluție 2%). Se poate administra în asociere cu adrenalina pentru a întârzia absorbția și a reduce toxicitatea. Nu este eficientă ca anestezic de suprafață. Doza administrată este în funcție de indicația terapeutică; pentru adulți doza maximă este de 800 mg dacă se administrează fără adrenalină și de 1 g în condițiile asocierii cu adrenalină [33, 58, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Nesacaine: sol. inj. (Canada);
- ❖ Ivracain: sol. inj. (Elveția).

1.2.3.3.TETRACAINA TETRACAINA HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 4-butilamino-benzoat de 2-dimetilaminoetil

Sinonim: Ametocaine

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, p.t. 147-150°C. Este foarte solubilă în apă (1:4,5), solubilă în alcool (1:40), cloroform (1:30), practic insolubilă în acetonă, eter și benzen. Soluția apoasă are caracter neutru și este stabilă la încălzire [168, 173].

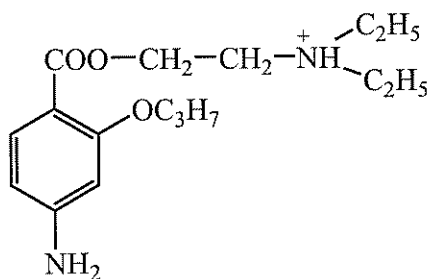
Acțiune farmacologică. Tetracaina este un anestezic cu acțiune lentă și de mai lungă durată comparativ cu procaina. Are o lipofilie crescută datorată prezenței radicalului n-butil pe nucleul aromatic, ceea ce determină absorbție crescută prin mucoase și toxicitate sistemică ridicată [33, 115].

Indicații terapeutice. Este foarte activă în aplicații pe mucoase. Sub formă de soluție sau unguent 0,5-1% se utilizează în oftalmologie; soluțiile 2% sunt indicate pentru aplicații pe mucoasa bucală și faringiană, iar sub formă de cremă 1% sau unguent 0,5% se recomandă în calmarea durerilor anale sau rectale [170]. Se poate indica, cu rezervă datorită toxicității crescute, în rahianestezie, sub formă de soluție 0,5% [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Pontocaine;
- ❖ Tonexol.

1.2.3.4 PROPOXICAINA PROPOXYCAINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 2-propoxi-4-amino-benzoat de 2-dietilaminoetil

Sinonim: Rovacaina, Pravocaina

Descriere. Pulbere cristalină, albă, fără miros, p.t. 148-150°C. Este foarte solubilă în apă (1:2), alcool (1:10), solubilă în eter (1:80), practic insolubilă în acetonă și cloroform [33, 170, 173]. Soluția apoasă 2% are pH 5,4 și nu este stabilă la încălzire. Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină.

Acțiune farmacologică. Propoxicaina este un anestezic cu acțiune mai rapidă și de mai lungă durată comparativ cu procaina [33].

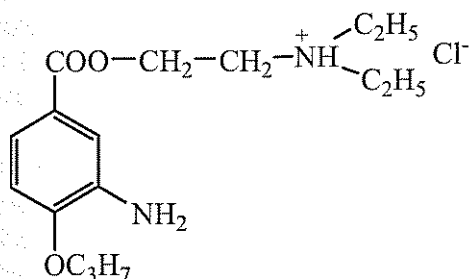
Indicații terapeutice. Se utilizează sub formă de soluție de concentrație 0,4% în asociere cu procaina ca anestezic de infiltrație și de bloc nervos în stomatologie [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Blockain.

I.2.3.5. PROPARACAINA

PROPARACAINA HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 4-propoxi-3-amino-benzoat de 2-dietilaminoetil

Proparacaina este izomerul propoxicainei, mai activ dar mai puțin solubil și mai toxic comparativ cu aceasta.

Sinonim: Proxymetacaine

Descriere. Pulbere cristalină, albă, fără miros, p.t. 182-183,3°C. Este solubilă în apă (1:30), alcool la cald (1:30), metanol; insolubilă în benzen și eter. Soluția apoasă are caracter neutru [173].

Acțiune farmacologică. Este un anestezic local utilizat îndeosebi în oftalmologie, fiind puțin iritant la aplicații locale [27].

Indicații terapeutice. Sub formă de soluție 0,5%, 1-2 picături, se indică în diferite proceduri oftalmice: măsurarea tonometrică a presiunii intraoculare, extragerea firelor de sutură și a corpurilor străini, prelevarea de frotiu conjunctival și cornean [27].

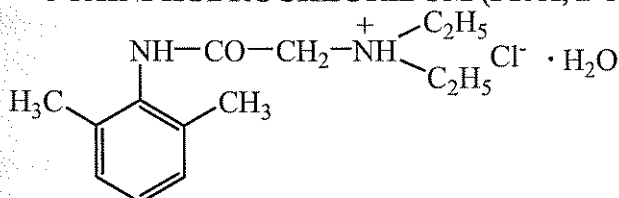
Produse farmaceutice:

- ❖ Alcaine: sol. oft. 0,5%;
- ❖ Ophthaine.

I.2.4. COMPUȘI CU STRUCTURĂ AMIDICĂ

I.2.4.1. LIDOCAINA

LIDOCAINI HYDROCHLORIDUM (FR X, DCI)

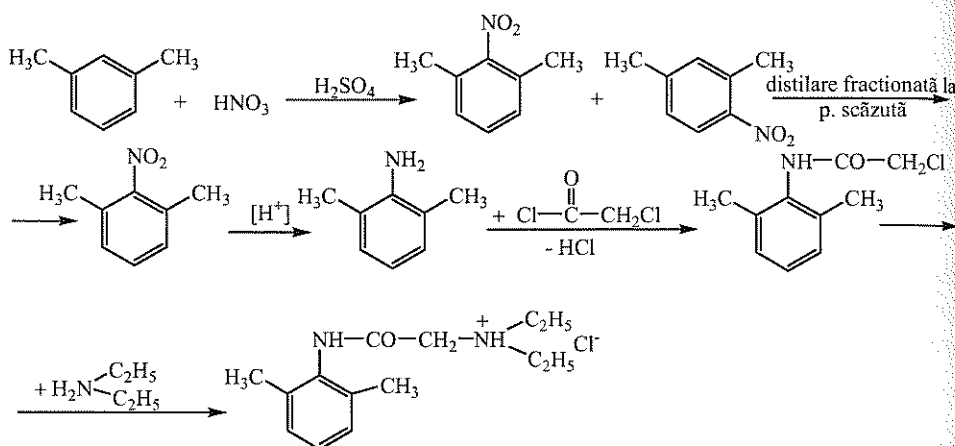


clorhidrat de 2-(dietilamino)-2,6-dimetil-acetanilida

Sinonim: Lignocaină, Xilină

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, p.t. 74-79°C (baza – p.t. 68-69°C, clorhidratul anhidru – 127-129°C). Este foarte solubilă în apă, ușor solubilă în alcool și cloroform, practic insolubilă în eter. Soluția apoasă 0,5% are pH 4-5,5, este stabilă și poate fi sterilizată fără descompunere. Stabilitatea crescută se explică prin împiedicarea sterică realizată de cele două grupe metil, de pe nucleul aromatic. Se conservă în vase bine închise, ferit de lumină, la *Separanda* [167, 169, 170].

Sinteză. Pentru obținerea lidocainei se utilizează ca materie primă m-xilenul, care prin nitrare conduce la un amestec de 4-nitro-1,3-dimetilbenzen, în cantitate mai mare și 2-nitro-1,3-dimetilbenzen, în cantitate mai mică, izomeri separabili prin distilare fracționată la presiune scăzută. Prin reducere, 2-nitro-1,3-dimetilbenzenul conduce la amina corespunzătoare, care prin acilare cu clorura acidului monocloracetic, urmată de condensare cu dietilamina formează clorhidratul de lidocaină [165].



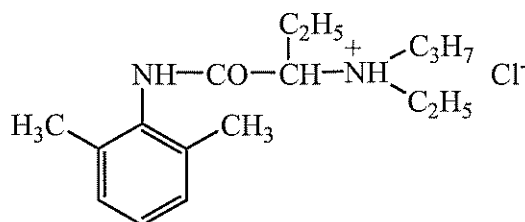
Acțiune farmacologică/Indicații terapeutice. Lidocaina are acțiune anestezică locală rapidă (1-3 minute), de durată medie (1-2 ore). Se folosește în anestezia de infiltrație (soluție 0,5-1%), în anestezia de bloc nervos (soluție 1-2%), în rahianestezie (soluție 4-5%) și în anestezia de contact (soluție 2-5%; efectul durează 30-40 minute) [13, 134, 170]. Ca anestezic de infiltrație și de conducere este de 2-4 ori mai activ decât procaina. Asocierea cu adrenalina îi prelungește efectul. La administrare i.v. are proprietăți antiaritmice, de scurtă durată (30 minute) [36, 37, 93].

Produce farmaceutice:

- ❖ Xilină: sol. inj 1%, 2%, 4% (Sicomed, România);
- ❖ Xylocaine: sol. inj. 0,5%, 1%, 2%, 5%; sol. ext 10%; gel 2% (Astra, Suedia);
- ❖ Xylocaine Jelly: gel 2% (Astra Zeneca, Suedia);
- ❖ Xylonor: sol. ext. 15% (Septodont, Franța);

- ❖ Xilină cu adrenalină: sol. inj. (2% lidocaină, 0,003% adrenalină) (Sicomed, România);
- ❖ Xylocaine adrenaline: sol. inj. 0,5%, 1%, 2%; cu 0,5% adrenalină (Astra, Suedia);
- ❖ Citrolin: apă de gură (clorură de cetrimoniu 0,025%, lidocaină 0,003%) (Pharco, Egipt);
- ❖ Orofar: cp. pt. supt (clorură de benзалconiu 1 mg, lidocaină 1 mg) (Novartis, Elveția);
- ❖ Calgel: gel (lidocaină 0,33%, cetilpiridiniu 0,1%) (Glaxo, Wellcome);
- ❖ Strepsils plus: cp. pt. supt (amilmetacrezol 0,6 mg, alcool diclorbenzolic 1,2 mg, lidocaină 10 mg) (Boots, Anglia);
- ❖ Doxiproct: supoz., ung. (Om, Elveția);
- ❖ Procto-glyvenol: supoz., cremă. (Novartis, Elveția).

1.2.4.2. ETIDOCAINA ETHYDOCAINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(etilpropilamino)-butiramida

Etidocaina a fost introdusă în terapeutică în 1972.

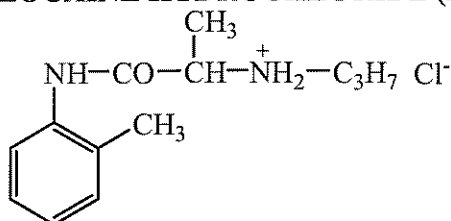
Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Este un anestezic local mai activ decât lidocaina, efectul se instalează rapid și este de lungă durată (4-8 ore). Se utilizează în anestezia de infiltrație (soluție 0,5%), de bloc nervos periferic (soluție 0,5%, 1%) și în anestezia epidurală (soluție 0,5%, 1%), de obicei în asociere cu adrenalina. Nu se recomandă în rahianestezie. Doza maximă nu trebuie să depășească 300 mg dacă se administrează fără adrenalină sau 400 mg când se administrează în asociere cu aceasta [33, 46, 58, 170, 173].

Produse farmaceutice:

- ❖ Duranest.

I.2.4.3. PRILOCAINA

PRILOCAINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de N-(2-metilfenil)-2-(propilamino)-propionamida

Sinonim: Propitocaina

Descriere. Pulbere cristalină albă sau incoloră, fără miros cu gust amar, p.t. 168-171°C. Este foarte solubilă în apă (1:3,5), alcool (1:4,2), puțin solubilă în cloroform (1:175), foarte puțin solubilă în acetona și practic insolubilă în eter [33, 170, 172, 173].

Acțiune farmacologică. Prilocaina este un anestezic cu acțiune similară lidocainei, mai puțin toxic, acțiunea se instalează mai lent și este de mai lungă durată. Este un slab vasodilatator, ceea ce permite utilizarea eficientă fără asociere cu vasoconstrictoare; acțiune benefică la persoanele la care vasoconstrictoarele sunt contraindicate [33, 58, 157].

Indicații terapeutice. Se utilizează îndeosebi în anestezia de infiltrație și de bloc nervos sub formă de soluții 0,5%, 1% sau 2%. Soluțiile 2% se pot utiliza și pentru anestezia epidurală sau pentru efectul analgezic. În asociere cu un vasoconstrictor (felipresin), în soluție 4%, se utilizează ca anestezic în stomatologie [58, 170]. Sub formă de cremă în asociere cu lidocaina (2,5% prilocaină; 2,5% lidocaină) se utilizează ca anestezic de contact în acupunctură și în manevre chirurgicale de mică anvergură la nivelul pielii [170, 174].

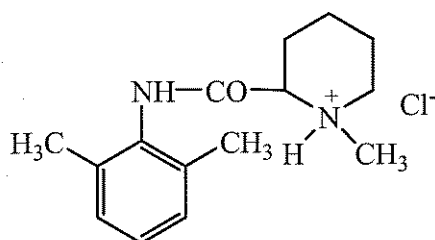
Efecte adverse. Cel mai grav efect advers observat în cazul tratamentului cu prilocaină este methemolobinemia, efect nesemnlat în cazul altor anestezice locale utilizate în doze terapeutice. Acest efect advers a fost observat și la nou-născuții ale căror mame au fost tratate recent cu prilocaină, motiv pentru care utilizarea sa în obstetrică este limitată. Responsabil de acest grav efect se pare că este metabolitul o-toluidină, care prin N-oxidare conduce la fenilhidroxilamină și nitrozobenzen, substanțe cunoscute a produce methemolobinemie. Methemolobinemia a fost semnalată la doze ce depășesc 8 mg/kg corp; la copii efectul poate apare la doze și mai mici. Poate fi tratată prin administrare de oxigen și dacă este necesar administrarea i.v. de albastru de metilen (1-2 mg/kg corp) [58, 91, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Citanest;
- ❖ Xylonest.

I.2.4.4. MEPIVACAINA

MEPIVACAINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 2,6-dimetilfenil-1-metil-2-piperidin-carboxamida

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, p.t. 150-151°C, foarte solubilă în apă și alcool, puțin solubilă în cloroform și diclormetan, practic insolubilă în eter. Soluția apoasă 2% are pH 4,5; este stabilă și poate fi sterilizată fără descompunere [170, 172, 173].

Acțiune farmacologică. Mepivacaina este un anestezic local cu acțiune rapidă și de durată medie (1-2 ore). Nu produce vasodilatație iar la doze relativ mici, administrate i.m. sau i.v. are proprietăți antiaritmice [58, 170].

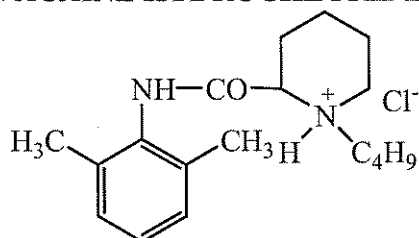
Indicații terapeutice. Se utilizează în anestezia de infiltrație (soluție 0,5%, 1%), anestezia de bloc nervos periferic (soluție 1%, 2%) și în anestezia epidurală (soluție 1%, 1,5%, 2%). Se poate utiliza și ca anestezic de contact, însă eficiența sa este mai redusă comparativ cu alte anestezice [37, 58, 174].

Produse farmaceutice:

- ❖ Mepivastesin: sol. inj. 30 mg/ml (Espe Dental, Italia);
- ❖ Optocain: sol. inj. 2%, 3% (mepivacaină 20 mg, adrenalină bitartrat 10 μg) (Molteni Dental, Italia);
- ❖ Scandonest Plaine: sol. inj. 3% (Septodent, Franța);
- ❖ Scandonest 2% special: sol. inj. (mepivacaină 20 mg, adrenalină 1 mg) (Septodent, Franța).

I.2.4.5. BUPIVACAINA

BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 2,6-dimetilfenil-1-n-butil-2-piperidin-carboxamida

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, p.t. 258,5°C. Este solubilă în apă (1:40) și alcool (1:125), puțin solubilă în cloroform, acetonă și eter. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 4,5 și 6 [170, 172, 173].

Acțiune farmacologică. Bupivacaina (amestec racemic) are efect anestezic local ce se instalează lent dar este de mai lungă durată (4-8 ore). Asocierea cu un vasoconstrictor (adrenalina) prelungește efectul anestezic până la 24 ore. Este de aproximativ 4 ori mai activă decât mepivacaina și lidocaina. Spre deosebire de alte anestezice locale, la administrare i.v. de doze mari, prezintă cardiotoxicitate manifestată prin deprimare cardiacă și aritmii ventriculare severe [27, 170, 172].

Indicații terapeutice. Sub formă de soluții 0,5-0,75% se utilizează în anestezia de infiltrație, regională, spinală, retrobulbară (chirurgia oftalmică).

Se mai poate utiliza ca anestezic de contact pentru bronhoscopie [37].

Produce farmaceutice.

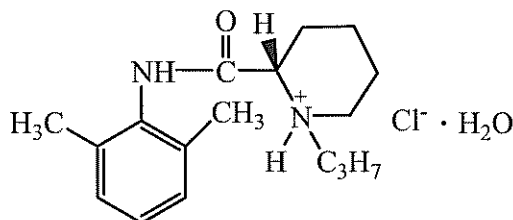
- ❖ Bupivacaina: sol. inj. 0,25%, 0,5% (Terapia, România);
- ❖ Bupivacaine spinal: sol. inj. 0,75% (Abbott, SUA);
- ❖ Bupivacaine infosint: sol. inj. 0,25%, 0,5% (Dobfar, Elveția);
- ❖ Bupivacaine adrenaline: sol. inj. 0,25%, 0,5% (cu 0,5% adrenalină);
- ❖ Marcaine: sol. inj. 0,25%, 0,5% (Astra, Suedia);
- ❖ Marcaine spinal: sol. inj. 0,5% (Astra, Suedia).

Levobupivacaina (Levobupivacaine hydrochloride – DCI) este izomerul levo al bupivacainei cu efecte anestezice și indicații similare [11, 18, 54, 88].

Produce farmaceutice:

- ❖ Chirocaine: sol. inj. 0,25%, 0,5% (Abbott, Italia).

I.2.4.6. ROPIVACAINA ROPIVACAINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de (2S)-N-(2,6-dimetilfenil)-1-propil-2-piperidin-carboxamida –
monohidrat

Descriere. Pulbere cristalină, albă, fără miros, p.t. 260-262°C (din izopropanol) [173].

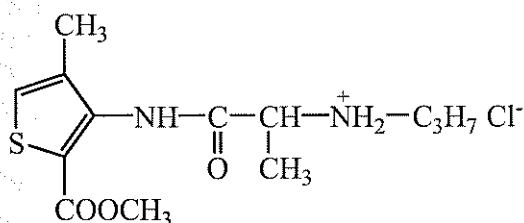
Acțiune farmacologică. Ropivacaina (izomerul S) este un anestezic local cu debut lent și durată mare de acțiune. Comparativ cu bupivacaina, este mai puțin activă, însă toxicitatea sistemică și cardiacă este mult diminuată. Are acțiune vasoconstrictoare proprie, ceea ce prelungește anestezia locală, eliminând necesitatea asocierii cu un vasoconstrictor [18].

Indicații terapeutice. Sub formă de soluții 0,2-1% se utilizează în anestezia de infiltrație, de bloc epidural (inclusiv secțiune cezariană), de bloc nervos periferic, ca anestezic în chirurgie și în farmacoterapia durerii acute [27, 37, 118, 129, 160].

Produse farmaceutice:

❖ Naropin: sol. inj. 0,2%, 0,5%, 1% (Astra, Suedia).

I.2.4.7. ARTICAINA ARTICAINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 4-metil-3-(2-propilaminopropionamido)-tiofen-2-carboxilat de metil

Sinonim: Carticaina

Descriere. Cristale higroscopice, p.t. 90-98°C (cu descompunere), foarte solubile în apă (1:0,5), alcool, acetonă, cloroform; puțin solubile în benzen, acetat de etil, toluen; practic insolubile în eter [170, 172].

Acțiune farmacologică. Articaina este un anestezic local cu acțiune rapidă (efectul se instalează după 1-3 minute) și de durată medie (1 oră) [58].

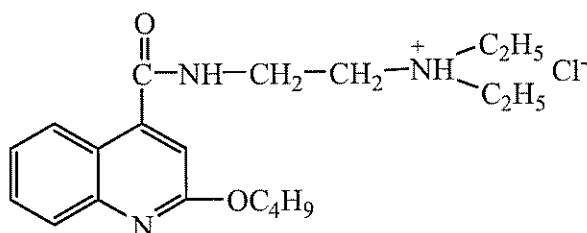
Indicații terapeutice. Sub formă de soluții 4-5% în asociere cu cantități mici de adrenalină se utilizează ca anestezic local în stomatologie. Se recomandă în extracții simple fără complicații, extracții multiple, extracții de dinți incluși, trepanații, rezecții apicale, alveolectomii, chirurgie maxilofacială, intervenții mucogingivale etc. Doza maximă este de 7 mg articaină/kg corp [37, 98, 148].

Produse farmaceutice:

- ❖ Ultracain DS, DS forte: sol. inj. (articaină 50 mg/50mg/ml, adrenalină clorhidrat 0,006 mg/0,012 mg/ml mg) (Hoest Marion Roussel);
- ❖ Citocartin 100, 200: sol. inj. (articaină 40 mg/40 mg/ml, adrenalină bitartrat 10 μg /5 μg/ml) (Molteni Dental, Italia);
- ❖ Primacaine adrenaline: sol. inj. (articaină 68 mg, adrenalină 0,0204 mg/ml) (P. Rolland, Franța);

- ❖ Septanest cu adrenalină (articaină 40 mg/ml, adrenalină bitartrat 0,5 mg/ml) (Septodont, Franța);
- ❖ Alphacaine-N; -SP: sol. inj. (articaină 72 mg/72 mg/ml, adrenalină clorhidrat 0,0108 mg/0,0216 mg/ml) (Spad, Franța).

I.2.4.8. CINCOCAINA CINCOCAINE HYDROCHLORIDUM (DCI)

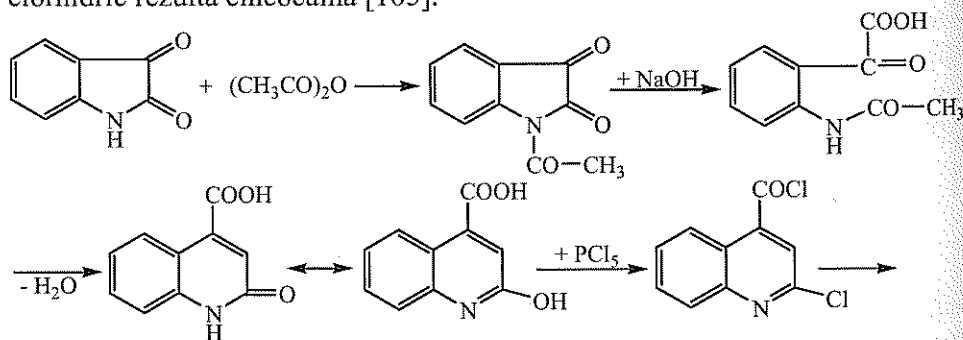


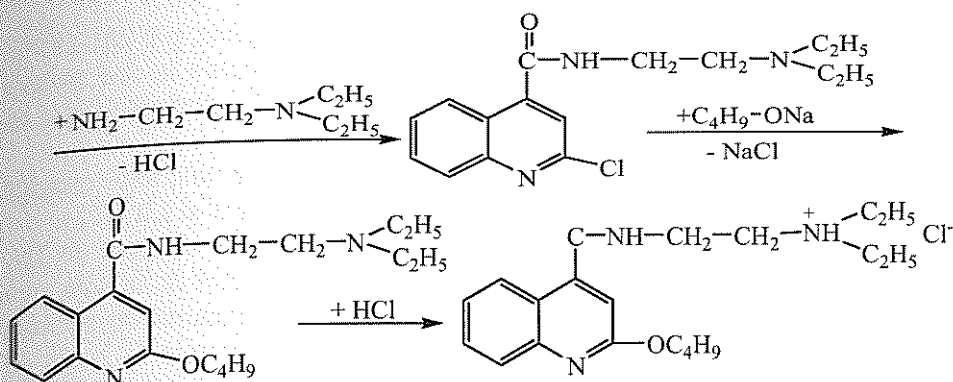
clorhidrat de 2-butoxi-N-(2-dietilaminoetil)-chinolin-4-carboxamida

Sinonim: Percaina, Cincaina, Dibucaina

Descriere. Pulbere cristalină, higroscopică, cu gust la început puțin dulce, apoi amar, p.t. 97°C, foarte solubilă în apă, solubilă în alcool, acetonă, cloroform și diclormetan; insolubilă în eter și soluții uleioase. Soluția apoasă 2% are pH 5-6 și suportă sterilizarea fără descompunere. Soluțiile trebuie preparate în sticle neutre, deoarece o ușoară alcalinitate determină depunerea bazei libere (p.t. 64°C) [165, 170, 173].

Sinteză. Pentru obținerea cincocainei se utilizează ca materie primă isatina, care după acetilare cu anhidridă acetică sau clorură de acetyl, se supune hidrolizei alcaline când are loc deschiderea ciclului pentagonal cu formarea acidului N-acetyl-isatinic. Prin încălzire, în mediu alcalin, acest intermediar se recicelizează conducând la acidul 2-hidroxi-chinolin-4-carboxilic. După reacții succesive de clorurare (PCl_5), condensare cu N,N-dietil-etilendiamina, alchilare cu butoxid de sodiu și acidulare cu acid clorhidric rezultă cincocaina [165].





Acțiune farmacologică. Este unul din cele mai potente anestezice locale; este mult mai activă decât cocaina și de aproximativ două ori mai activă decât procaina, dar mai toxică. Acțiunea se instalează lent și durează aproximativ 2 ore. Nu are efect vasoconstrictor [58, 170].

Indicații terapeutice. Sub formă de cremă, unguent sau supozitoare cu un conținut de 1%, cincocaina se utilizează ca anestezic local de suprafață pentru calmarea durerii acute din afecțiuni anorectale și ale pielii. Parenteral se poate utiliza și în anestezia spinală [37, 58, 174].

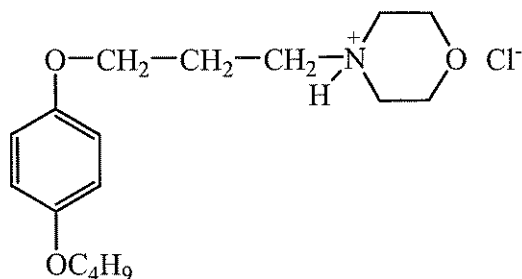
Produse farmaceutice:

- ❖ Ultraproct: ung., supoz. (fluocortolon pivalat 0,92 mg/0,61 mg, fluocortolon hexanoat 0,95 mg/0,63 mg, cincocaină 5 mg/1 mg) (Schering AG, Germania).

I.2.5. COMPUȘI CU STRUCTURI DIVERSE

I.2.5.1. PRAMOXIN

PRAMOXINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 4-[3-(4-butoxifenoxi)-propil]morfolină

Sinonim: Pramocaina

Descriere. Pulbere cristalină, cu miros slab caracteristic, p.t. 181-183°C. Este foarte solubil în apă, solubil în cloroform, puțin solubil în eter. Soluția apoasă 1% are pH aproximativ 4,5. Sub formă de bază, pramoxinul este un lichid cu p.f.₆ 196°C; p.f._{2,8} 183-184°C [33, 170, 173].

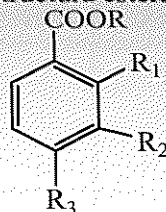
Acțiune farmacologică. Este un anestezic local cu toleranță crescută pentru piele și mucoase. Are acțiune iritantă pentru ochi, nas și gât [172].

Indicații terapeutice. Sub formă de preparate cu un conținut de 1%, pramoxin se utilizează ca anestezic de contact în înțepături de insecte, răni superficiale și afecțiuni hemoroidale. Întrucât diferă structural de celelalte anestezice locale, se poate utiliza și la pacienții cu alergie la astfel de medicamente [33, 58, 156].

Produse farmaceutice:

- ❖ Tronothane;
- ❖ Anusol.

Tabel I. Anestezice locale cu structură esterică [33, 58, 170, 172, 173, 174].



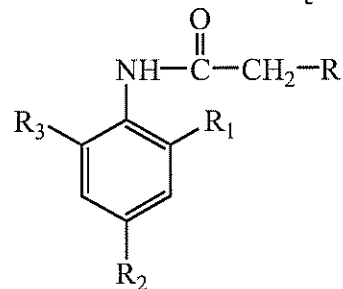
DCI/Sinonim	R	R ₁	R ₂	R ₃	Proprietăți fizico-chimice	Acțiune/Indicații	Produse farmaceutice
Ambucaine (clorhidrat) / Sympocaine, WIN 3706	$-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{smallmatrix}$	-OC ₄ H ₉	-H	-NH ₂	cristale, p.t. 156,8-159°C	anestezie de contact, de bloc nervos, rahianestezie	
Benoxinate (clorhidrat) / Oxybuprocaine	$-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{smallmatrix}$	-H	-OC ₄ H ₉	-NH ₂	cristale, foarte solubile în apă, solubile în cloroform, alcool	anestezic local în oftalmologie	Conjuncain Cebeseine Novesine
Betoxycaine (clorhidrat)	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{smallmatrix}$	-H	-NH ₂	-OC ₄ H ₉	cristale, p.t. 117°C, solubile în metanol	anestezie de conducere	Millicaine
Biphenamine (clorhidrat)	$-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{smallmatrix}$	-OH	-C ₆ H ₅	-H	lichid uleios, solubil în apă	anestezic local, antibacterian, antifungic	Xenysalate Sebaklen Melsaphine
Butacaine (sulfat, clorhidrat)	$-(CH_2)_3-N \begin{smallmatrix} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{smallmatrix}$	-H	-H	-NH ₂	baza: lichid, p.f. 178-182°C; sulfat: cristale, p.t. 138,5-139,5°C (n-propanol), foarte solubile în apă; clorhidrat: cristale, p.t. 157-158°C (alcool)	anestezic local în stomatologie și ORL	Butelline
Butethamine (clorhidrat)	$-(CH_2)_2-NH-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{CH}-CH_3$	-H	-H	-NH ₂	cristale, p.t. 192-196°C, solubile în apă, puțin solubile în alcool, cloroform		Ibylcaine

Butoxycaine (clorhidrat) / Stadacain	$-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{smallmatrix}$	-H	-H	-OC ₄ H ₉	cristale albe, p.t. 146°C	anestezie de contact	Bismolan Nene Dent
Cyclomethycaine (clorhidrat, sulfat)	$-(CH_2)_3-N \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{smallmatrix}$	-H	-H	-OC ₆ H ₁₁	clorhidrat: cristale, 178-180°C, puțin solubile în apă; sulfat: cristale solubile în apă	anestezie de contact (creme, unguente, gel, supozitoare)	Surfacaine
Dimethocaine (clorhidrat) / Larocaine	$CH_3 \begin{smallmatrix} \\ -CH_2-C-CH_2-N \begin{smallmatrix} \diagup C_2H_5 \\ \diagdown C_2H_5 \end{smallmatrix} \\ \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	-H	-H	-NH ₂	cristale, p.t. 196-197°C, foarte solubile în apă și alcool		
Hexylcaine (clorhidrat)	$CH_3 \begin{smallmatrix} \\ -CH-CH_2-NH- \text{Cyclohexyl} \end{smallmatrix}$	-H	-H	-H	cristale, p.t. 177-178,5°C (alcool abs.), solubile în apă	anestezie de contact, de bloc nervos, rahianestezie	Cyclaine
Hydroxitetracaine (clorhidrat) / Rhenocain, Salicain	$-(CH_2)_2-N \begin{smallmatrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{smallmatrix}$	-OH	-H	-NHC ₄ H ₉	cristale, p.t. 157°C, solubile în apă 4%		
Isobutyl p- aminobenzoate	$CH_3 \begin{smallmatrix} \\ -CH-CH_2-CH_3 \end{smallmatrix}$	-H	-H	-NH ₂	cristale, p.t. 65°C (benzen), puțin solubile în apă		
Isobucaine (clorhidrat)	$CH_3 \begin{smallmatrix} \\ -CH_2-C-NH-CH_2-C \begin{smallmatrix} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{smallmatrix} \\ \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	-H	-H	H	cristale, foarte solubile în apă, alcool și cloroform. Soluția apoasă 2% are pH 6	anestezie de contact (stomatologie), de bloc nervos, de infiltrație	
Meprylcaine (clorhidrat)	$CH_3 \begin{smallmatrix} \\ -CH_2-C-NH-C_3H_7 \\ \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	-H	-H	-H	cristale, foarte solubile în apă, alcool și cloroform. Soluția apoasă 2% are pH 5,7	anestezie de contact (stomatologie), de infiltrație, de bloc nervos	Oracaine
Orthocaine/ Orthoform	-CH ₃	-H	-NH ₂	-OH	cristale, p.t. 143°C, puțin solubile în apă la cald		

ivipyracaine (clorhidrat)	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{NH}-\text{C}_3\text{H}_7$	-H	-H	-H	apa, alcool și clorofom. Soluția apoasă 2% are pH 5,7	(stomatologie), de infiltrație, de bloc nervos	Oracaine
Orthocaine/ Orthoform	$-\text{CH}_3$	-H	$-\text{NH}_2$	$-\text{OH}$	cristale, p.t. 143°C, puțin solubile în apă la cald		

Parethoxycaine (clorhidrat)	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	-H	H	$-\text{OC}_2\text{H}_5$	cristale albe, p.t. 172,5- 173,5°C	afecțiuni ale mucoasei bucale, dureri de gât	Maxicaine
Piridocaine (clorhidrat)	$-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{HN} \begin{matrix} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$-\text{NH}_2$	-H	-H	cristale, p.t. 209-211°C (alcool abs.)		
Propanocaine (clorhidrat)	$-\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	-H	-H	-H	cristale solubile în apă	anestezic de contact	Detraïne

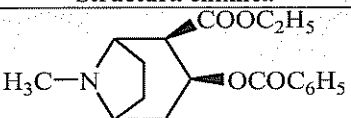
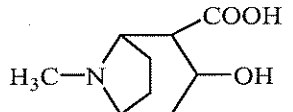
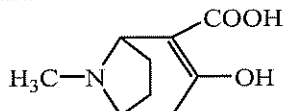
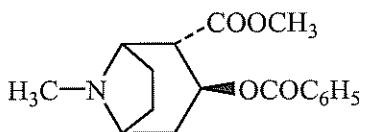
Tabel II. Anestezice locale cu structură amidică [33, 58, 170, 172, 173, 174].



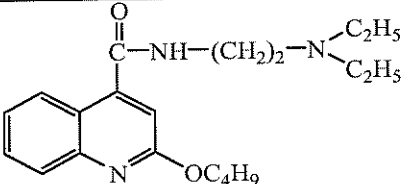
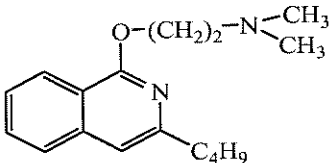
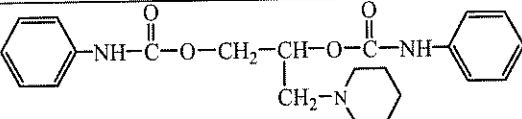
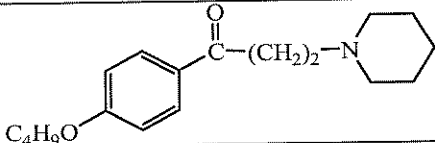
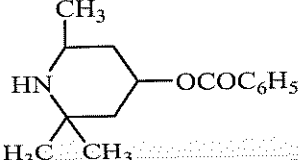
DCI/Sinonim	R	R ₁	R ₂	R ₃	Proprietăți fizico-chimice	Acțiune/Indicații	Produse farmaceutice
Butanilcaine (clorhidrat; fosfat) / Hostacain	-NH-C ₄ H ₉	-CH ₃	-Cl	-H	clorhidrat: cristale, p.t. 232°C (alcool), solubile în apă; fosfat: cristale, p.t. 126-127°C		
Octacaine (clorhidrat)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{C}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	-H	-H	-H	baza: cristale, p.t. 46-47°C (eter de petrol); clorhidrat: cristale, p.t. 132-134°C, solubile în apă	anestezic de contact	Amplicain Batrax Batramycine
Pyrocaine (clorhidrat)	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$	-CH ₃	-CH ₃	-H	cristale, p.t. 205°C (izopropanol), solubile în apă		
Tolycaine (clorhidrat)	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-H	cristale, p.t. 139-140,5°C	anestezic utilizat pentru diminuarea durerii la injectare	Tardocillin
Trimecaine (clorhidrat)	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	baza: cristale, p.t. 44°C; clorhidrat: cristale, p.t. 140°C (acetona)	anestezic utilizat pentru diminuarea durerii la injectare	Ketazon

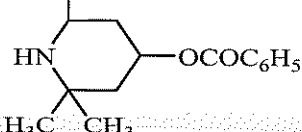
(clorhidrat)	C_2H_5	$-\text{CH}_3$	O	$-\text{H}$	cristale, p.t. 139-140,5°C	pentru diminuarea durerii la injectare	Iardocilin
Trimecaine (clorhidrat)	$-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	baza: cristale, p.t. 44°C; clorhidrat: cristale, p.t. 140°C (acetona)	anestezic utilizat pentru diminuarea durerii la injectare	Ketazon

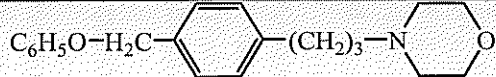
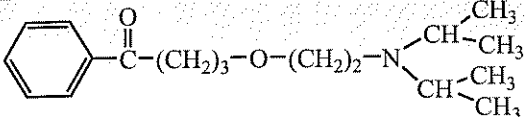
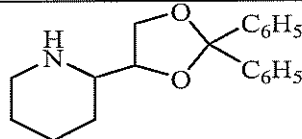
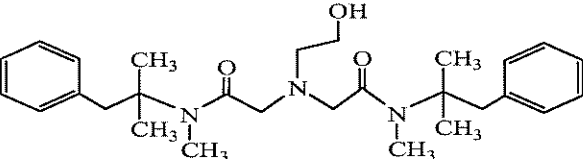
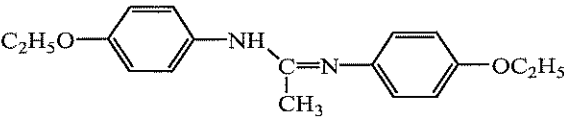
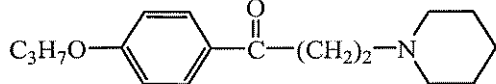
Tabel III. Anestezice locale cu nucleu tropanic [33, 58, 170, 172, 173, 174].

DCI/Sinonim	Structură chimică	Proprietăți fizico-chimice	Produse farmaceutice
Cocaethylene		cristale prismatice, p.t. 109°C, solubile în alcool, eter, foarte puțin solubile în apă	Homocaine
Ecgonine (clorhidrat)		baza: cristale, solubile în apă (1:5), metanol (1:20), alcool (1:67), acetat de etil (1:75); puțin solubile în acetona, eter, benzen, cloroform, eter de petrol; clorhidrat: cristale, p.t. 246°C, solubile în apă, puțin solubile în alcool	
Ecgonidine / Anhidroecgonine		d,l: cristale, p.t. 235-236°C (alcool+eter), solubile în apă, puțin solubile în alcool; forma l: cristale, p.t. 235°C (alcool abs.)	
Pseudococaine (clorhidrat, tartrat, tartrat de sodiu)		baza: cristale, p.t. 47°C, foarte solubile în eter, cloroform, benzen, eter de petrol, puțin solubile în apă; clorhidrat: cristale, p.t. 210°C (alcool), puțin solubile în apă; tartrat: cristale, p.t. 139°C, solubile în apă (1:4), alcool; tartrat de sodiu: cristale, solubile în apă	Psicaine Psicaine N

Tabel IV. Anestezice locale cu structuri diverse [133, 58, 170, 172, 173, 174].

DCI/Sinonim	Structură chimică	Proprietăți fizico-chimice	Acțiune/Indicații	Produce farmaceutice
Dibucaine (clorhidrat)		cristale higroscopice, solubile în apă (1:2), etanol, acetonă, cloroform	acțiune rapidă și de lungă durată, toxicitate crescută; anestezie de contact (creme, ung., supoz.), rahianestezie	Nupercaine
Dimethisoquin (clorhidrat) / Quinisocaine		baza: lichid, p.f. 155- 157°C; clorhidrat: cristale solubile în apă, alcool, cloroform, practic insolubile în eter; pH sol. apoasă 1% ~ 4,2	anestezic de contac (ung. 0,5%) în dermatologie	Quotane Pruralgin Pruralgan
Diperodon (clorhidrat) / Diperoaine		baza: cristale, insolubile în apă; clorhidrat: cristale, solubile în apă	anestezic de contact (afecțiuni hemoroidale)	Diothane
Dyclonine (clorhidrat)		clorhidrat: cristale, p.t. 175-176°C, solubile în apă, alcool, acetonă	anestezic de contact pentru piele și mucoase (efectul se instalează după 5-10 min. și durează 20 min -1 oră)	Dyclone Tanaclone
β-Eucaine (clorhidrat) / Benzamine, Betacaine		baza: cristale, p.t. 70-71°C; clorhidrat: cristale, p.t. 277-279°C, foarte solubile în cloroform (1:6), solubile în apă (1:30), alcool (1:35)		

β -Eucaine (clorhidrat) / Benzamine, Betacaine		clorhidrat: cristale, p.t. 277-279°C, foarte solubile în cloroform (1:6), solubile în apă (1:30), alcool (1:35)	
---	--	--	--

Famocaine		cristale, p.t. 52-53°C (eter de petrol)		
Ketocaine (clorhidrat) / Chetocaine		cristale, solubile în apă	anestezic de contact în afecțiuni anorectale (supoz., ung.)	Proctolyn
Levoxadrol (clorhidrat)		forma I: cristale, p.t. 248- 254°C	anestezic local, relaxant al musculaturii netede	Levoxan
Oxethazaine (clorhidrat) / Oxetacaine		baza: cristale, p.t. 104- 104,5°C (benzen+hexan), insolubile în apă; clorhidrat: cristale, p.t. 146-147°C, solubile în apă	anestezic de contact în afecțiuni hemoroidale (ung., supoz.) și reflux gastroesofagian (în asociere cu antiacide)	Emoren Strocain
Phenacaine (clorhidrat)		cristale, puțin solubile în apă (1:50), mai solubile în apă la cald, alcool, cloroform, insolubile în eter	anestezic de contact în oftalmologie (sol. 1%, ung. 1-2%)	Holocaine
Propipocaine (clorhidrat)		cristale, p.t. 166°C, solubile în apă, alcool, acetonă		Falicain Urocomb

Capitolul II.

SUBSTANȚE FARMACEUTICE CU ACȚIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV SIMPATIC

Această grupă reunește medicamente care modifică controlul vegetativ al structurilor efectoare (mușchi netezi, miocard, glande), acționând la nivelul sinapselor adrenergice neuroefectoare și interneuronale cerebrale [27].

În funcție de *sensul acțiunii* deosebim:

- ❖ Medicamente simpatomimetice (adrenergice);
- ❖ Medicamente simpatolitice (adrenolitice, antiadrenergice);

După *mecanismul de acțiune*, substanțele farmaceutice din această grupă se clasifică în:

- ❖ Medicamente cu *mecanism direct*, asupra receptorilor adrenergici postsinaptici - tip *agonist*, activator; - tip *antagonist*, blocant;
- ❖ Medicamente cu *mecanism indirect*, intervenind în metabolismul neuromediatorilor chimici:
 - ✓ în sens *activator*, favorizând eliberarea și inhibarea recaptării din fanta sinaptică sau inhibând metabolizarea;
 - ✓ în sens *inhibitor*, blocând biosinteza și golirea depozitelor veziculare; blocând eliberarea și favorizând recaptarea neuromediatorului din fanta sinaptică.

Se cunosc două tipuri de receptori adrenergici: *receptori alfa* (α), cu subtipurile α_1 , α_2 și *receptori beta* (β), cu subtipurile β_1 , β_2 , β_3 , cu localizări și funcții diferite [12, 27]:

- ✓ *alfa₁* (postsinaptici): mușchi netezi vasculari (vasoconstricție), mușchi netezi genito-urinari (constricție, efect ocitocic), mușchiul neted radiar al irisului (constricție cu midriază), mușchi netezi intestinali (relaxare), miocard (creșterea forței de contracție și a excitabilității cu aritmii), ficat (glicogenoliză cu hiperglicemie);
- ✓ *alfa₂* (pre- și postsinaptici): pancreas endocrin (hiposecreție de insulină cu tendință de hiperglicemie), trombocite (agregare plachetară);
- ✓ *beta₁* (postsinaptici): miocard (crește forța de contracție, ritmicitatea și conducerea atrio-ventriculară), aparat justaglomerular renal (creșterea secreției de renină);
- ✓ *beta₂* (pre- și postsinaptici): mușchi netezi vasculari (vasodilatație), bronșici (bronhodilatație), gastro-intestinali (relaxare), genito-urinari (efect tocolitic), ficat și mușchi striat (glicogenoliză cu hiperglicemie);
- ✓ *beta₃*: (postsinaptici): țesut adipos (lipoliză cu hiperlipidemie).

II. 1. SIMPATOMOMETICE (ADRENERGICE)

Simpatomimeticele sunt substanțe farmaceutice care mimează total sau parțial efectele stimulării fibrelor simpatice, acționând agonist la nivelul sinapselor simpatice terminale.

Clasificare:

❖ *După mecanismul de acțiune* [33]:

- ✓ simpatomimetice *directe*, stimulante adrenergice sau adrenomimetice – interacționează direct cu receptorii adrenergici;
- ✓ simpatomimetice *indirecte*, stimulante ale terminațiilor adrenergice sau neurosimpatomimetice – acționează prin stimularea eliberării noradrenalinei din terminațiile nervoase adrenergice;
- ✓ simpatomimetice *mixte* – acționează atât prin stimularea receptorilor adrenergici cât și prin eliberarea noradrenalinei.

❖ *După indicațiile terapeutice* [58, 134]:

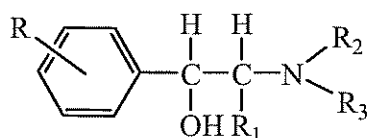
- ✓ *vasoconstrictoare generale*: adrenalina, noradrenalina, efedrina, etilefrina, fenilefrina, metaraminol, metoxamina, etc. (cu acțiune antihipotensivă);
- ✓ *vasoconstrictoare locale*: fenilefrina, efedrina, nafazolina, oximetazolina, xilometazolina, fenilpropanolamina, hidroxiamfetamina, tuaminoheptan (decongestionante ale mucoasei nazale);
- ✓ *bronhodilatatoare*: izoprenalina, orciprenalina, salbutamol, terbutalina, fenoterol (indicate în tratamentul astmului bronșic);
- ✓ *tocolitice*: fenoterol, salbutamol, terbutalina (indicate în travaliul prematur);
- ✓ *vasodilatatoare periferice*: bametan, isoxuprina (recomandate în insuficiența circulatorie periferică);
- ✓ *stimulante cardiace*: izoprenalina, efedrina, dopamina (indicate în blocul cardiac și șocul cardiogen).

❖ *După structura chimică* [119]:

- ✓ derivați de fenil-etil-amină;
- ✓ derivați de imidazolină;
- ✓ amine alifaticе și aliciclice.

II.1.1. Simpatomimetice directe

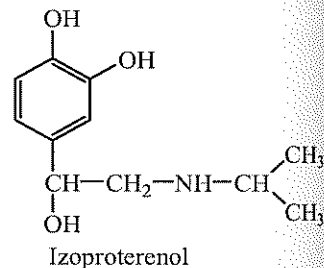
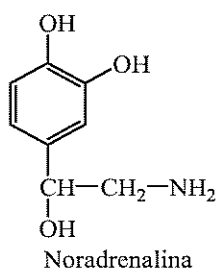
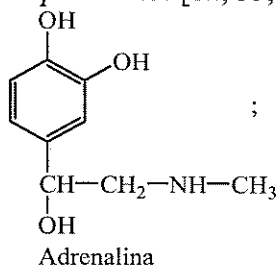
Majoritatea medicamentelor simpatomimetice sunt derivați de β -fenil-etil-amină, cu următoarea structură generală:



Mecanismul de acțiune ca și selectivitatea medicamentelor simpatomimetice este influențată atât de substituția nucleului aromatic în pozițiile meta și para, cât și a restului de etil-amină în pozițiile α , β și a grupării amino.

Pentru derivații de β -fenil-etil-amină cu acțiune directă, activitatea este maximă în cadrul compușilor ce prezintă două grupări hidroxil, în pozițiile meta și para ale nucleului aromatic și o grupare β -hidroxil, într-o configurație stereochemică corectă, pe restul de etil-amină.

Aceste caracteristici structurale sunt prezente în prototipul simpatomimeticelor cu acțiune directă: *noradrenalina*, *adrenalina* și *izoproterenol* [12, 33, 58].



Un factor cheie în interacțiunea agonștilor adrenergici (α , β) cu receptorii specifici este stereoselectivitatea, dată de gruparea β -hidroxil din catena laterală (structură de fenil-etanol-amină). În cazul epinefrinei, norepinefrinei și a compușilor cu structură asemănătoare, enantiomerul R este de câteva sute de ori mai activ decât enantiomerul S. Această diferență se explică prin conformația spațială favorabilă a enantiomerului R, în care cele trei grupări farmacofore (grupările hidroxil aromatice, amino și β -hidroxil) interacționează cu trei situsuri complementare de pe receptor - ipoteza *Easson-Stedman* (fig. 1) [33].

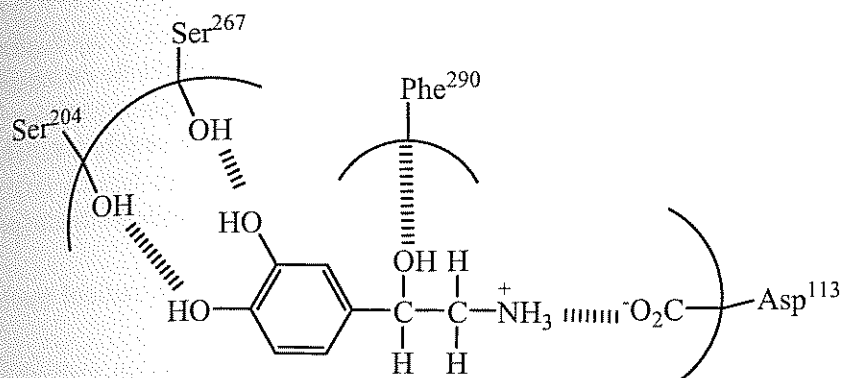


Fig. 1. Ipoteza Eason-Stedman, ce ilustrează modul de interacțiune a celor trei grupări farmacofore din structura noradrenalinei cu cele trei situsuri complementare de pe receptor.

Relații structură chimică – acțiune farmacologică [12, 27, 33, 58].

- Pentru activitate optimă, agonistii receptorilor adrenergici trebuie să prezinte în structură o *grupare amino* iar distanța dintre aceasta și nucleul aromatic trebuie să fie de *doi atomi de carbon*;
- Cei mai potenți agonști direcți sunt aminele *primare* și *secundare* în timp ce aminele *terțiare* prezintă o activitate mult mai redusă;
- Selectivitatea pentru receptor este puternic influențată de *natura radicalilor* ce substituie gruparea amino:
 - ✓ cu cât *volumul substituenților crește* cu atât se *reduce activitatea* de agonist α și *crește activitatea* de agonist β . Astfel noradrenalina este un potent agonist α (α_1), epinefrina este agonist atât pe receptorii α cât și β (β_1 , β_2) iar izoproterenolul este un potent agonist pe receptorii β_1 și β_2 , cu o slabă afinitate pentru receptorii α .
 - ✓ natura substituenților poate influența și *selectivitatea* pentru receptorii β_1/β_2 . Substituția grupării amino cu radicalul terț-butil determină creșterea selectivității pentru receptorul β_2 . Spre exemplu n-terț-butil-norepinefrina (Colterol) este de 9-10 ori mai activ ca agonist al receptorilor β_2 - traheali decât ca agonist al receptorilor β_1 - cardiaci.
 - ✓ *Substituenții cu volum mare protejează gruparea amino* de dezaminarea oxidativă indusă de MAO.
- Substituția carbonului din poziția α , a restului de etil-amină, cu *radicali metil sau etil* reduce activitatea atât pentru receptorii α cât și

β . Totuși radicalul α -alchil crește durata de acțiune a agoniștilor cu structură de fenil-etil-amină prin creșterea rezistenței la dezaminarea oxidativă indusă de MAO. Deseori compușii de acest tip sunt ineficienți ca agoniști adrenergici la administrare orală dar prezintă activitate crescută la nivelul SNC.

Totodată *substituția în poziția α* influențează și selectivitatea pentru receptor:

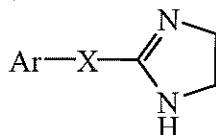
- ✓ în cazul β -receptorilor, substituția în poziția α cu un radical metil sau etil crește selectivitatea pentru subtipul β_2 ;
- ✓ în cazul α -receptorilor, substituția în poziția α cu un radical metil crește afinitatea pentru subtipul α_2 ;

Prin substituție în poziția α se creează un al doilea centru de chiralitate, cu consecințe importante asupra activității. Astfel în cazul α -metil-norepinefrinei, izomerul eritro (1R, 2S) posedă o activitate semnificativ mai pronunțată pentru receptorii α .

- Substituția nucleului aromatic în *pozițiile orto și para* (structură de rezorcină) crește selectivitatea pentru receptorii β_2 . Înlocuirea restului de pirocatehină (grupări OH în pozițiile 3',4') din structura izoproterenolului cu un rest de rezorcină (grupări OH în pozițiile 2',4') a condus la metaproterenol, un agonist β_2 selectiv. Întrucât restul de rezorcină nu este substrat pentru COMT, agoniștii β care conțin în structură acest rest, tind să aibă o absorbție mai bună și o durată de acțiune mai mare comparativ cu congenerii din seria pirocatehinei.
- Înlocuirea grupării OH fenolice din poziția 3' (seria pirocatehinei) cu un radical hidroxi-metil crește selectivitatea pentru receptorii β_2 (ex. salbutamol); totodată compușii cu această structură nu sunt metabolizați de către COMT și prin urmare prezintă o biodisponibilitate orală îmbunătățită.
- Substituția nucleului aromatic influențează și selectivitatea pentru receptorii α . Se pare că prezența restului de pirocatehină este mai importantă pentru agoniștii α_2 decât pentru cei α_1 . Astfel, prin îndepărtarea unei grupări OH fenolice fie din poziția para fie din poziția meta a epinefrinei, s-au obținut fenilefrina și respectiv sinefrina, agoniști α_1 selectivi.

A doua clasă chimică de simpatomimetice directe sunt derivații de **imidazolină**, compuși cu selectivitate crescută pentru receptorii α .

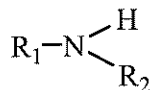
Marea majoritate a substanțelor farmaceutice din această grupă prezintă în structură un rest de imidazolină legat prin intermediul unei unități X (metilen, amino) de un nucleu aromatic substituit:



Relatii structură chimică – acțiune farmacologică [12, 33, 58]:

- Modificarea restului de imidazolină, în general, reduce semnificativ activitatea de agonist, cu excepția așa-numitelor „imidazoline cu lanț deschis” (derivați ai clonidinei) care sunt mult mai activi;
- Substituția nucleului aromatic cu radicali halogen (ex. clor) sau alchil cu volum mic (ex. metil) crește activitatea de agonist, îndeosebi când substituția are loc în cele două poziții orto;

A treia clasă chimică de simpatomimetice directe sunt **aminele alifaticе și aliciclice**:

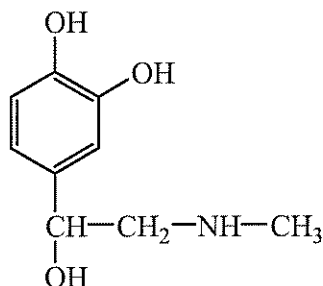


Relatii structură chimică – acțiune farmacologică [12, 33, 58]:

- Acțiunea presoare apare la butil-amină și este maximă la hexil-amină, după care scade cu creșterea numărului de atomi de carbon;
- Intensitatea acțiunii variază cu gradul și locul ramificării catenei alifaticе și cu poziția grupării amino;
- Activitate presoare optimă prezintă aminele alifaticе în care gruparea amino este legată de atomul de carbon din poziția 2;
- Pentru aminele aliciclice, activitatea presoare optimă apare în cazul în care ciclul este separat de atomul de azot de o catenă de doi atomi de carbon.

II.1.1.1. Catecolamine endogene

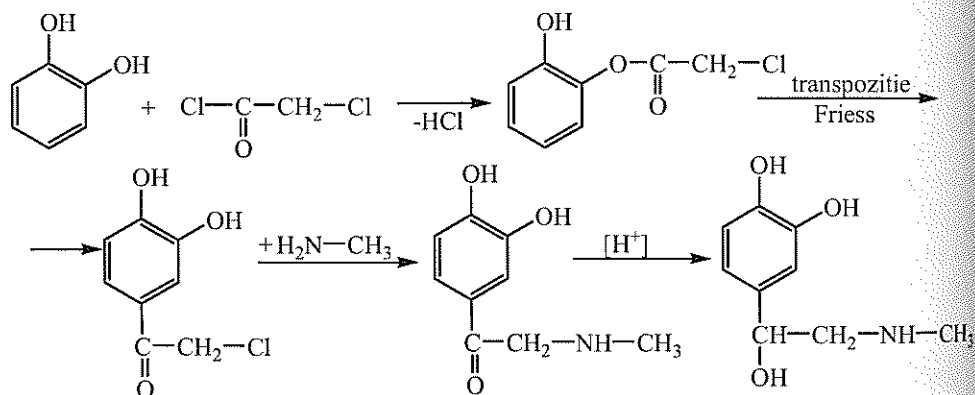
II.1.1.1.1. EPINEFRINA EPINEFRINUM (DCI, FR X)



1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-metil-amino-1-etanol

Sinonim: Adrenalina

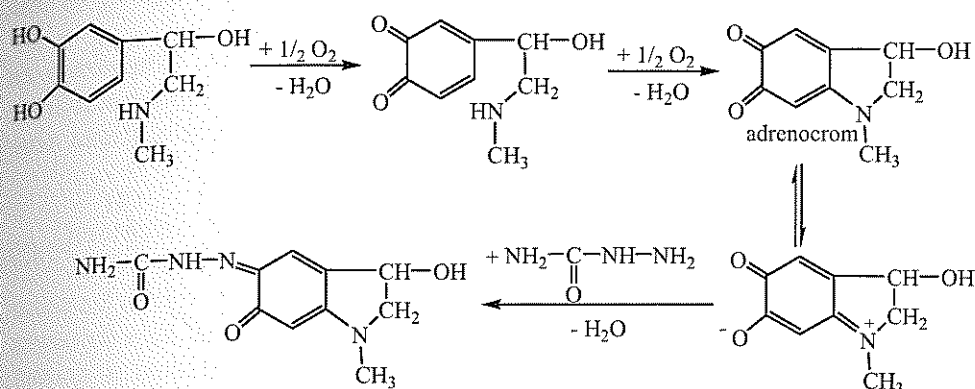
Sinteză. Obținerea adrenalinei prin sinteză se bazează pe metoda *Stoltz*, care constă în tratarea pirocatehinei cu clorura acidului monocloracetic. Intermediarul rezultat suferă o transpoziție *Friess* în prezența AlCl_3 , iar 3,4-dihidroxi-clor-acetofenona formată, reacționează, în continuare, cu metilamina. Prin reducerea adrenolonei rezultă adrenalina (forma racemică) [165]:



Separarea izomerilor din amestecul racemic se realizează prin metoda diastereoizomerilor. Prin tratare cu acid dextrotartric se obține bitartratul de epinefrină – forma dextro, care este greu solubil în metanol, cristalizează și poate fi separat prin filtrare. În soluție rămâne forma levo, ce se poate pune în libertate prin tratare cu hidroxid de amoniu.

Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust slab amar (toxic). Este foarte greu solubilă în apă; insolubilă în alcool, metanol, cloroform [167, 169]. La aer și lumină se colorează, suferind un proces de

oxidare, cu formare de adrenocrom (de culoare roșie-închis), instabil, ce se poate stabiliza sub formă de semicarbazonă, cu proprietăți hemostatice.



Procesul de oxidare este accelerat de mediu alcalin și de urme de metale, motiv pentru care conservarea trebuie realizată în condiții speciale. Se recomandă adăugarea de stabilizanți (ex. bisulfitul de sodiu), înfiolare în atmosferă de azot; sticla folosită la obținerea fiolelor nu trebuie să prezinte caracter alcalin. Se păstrează la *Venena*. Prezintă un atom de carbon asimetric, ceea ce conduce la formarea izomerilor optici; izomerul levo este de 10-15 ori mai activ decât amestecul racemic. Se utilizează sub formă de săruri, cele mai utilizate fiind *clorhidratul*, *nitratul* și *bitartratul*. Bitartratul având pH-ul apropiat de cel al secreției lacrimale se folosește la prepararea soluțiilor oftalmice [33, 80].

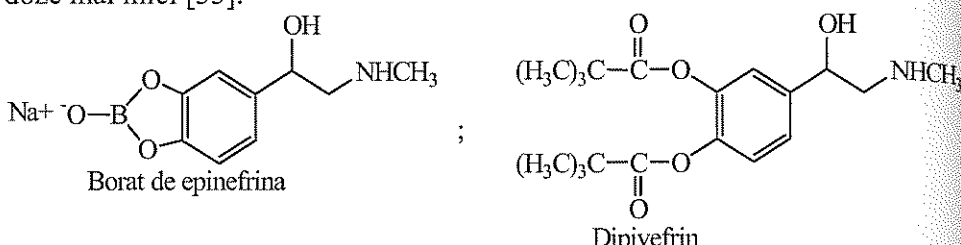
Proprietăți farmacologice. Adrenalina prezintă afinitate pentru receptorii α_1 și β (β_1 și β_2). Produce vasoconstricție prin stimularea receptorilor α_1 , urmată de vasodilatație de scurtă durată, prin stimularea receptorilor β_2 . Stimulează toate funcțiile cardiace (receptori β_1) și are efect bronhodilatator (receptori β_2), fiind antagonistul fiziologic al histaminei. Nu este eficientă la administrare orală datorită absorbției reduse și a metabolizării rapide sub acțiunea MAO și COMT [27, 35].

Indicații terapeutice. Se indică în șocul anafilactic (medicament de primă alegere), în criza de astm bronșic și ca vasoconstrictor în hemoragii și în congestia nazală. Efectul puternic vasoconstrictor este folosit pentru prelungirea duratei de acțiune a anestezicelor locale, care, cu excepția cocainei și ropivacainei produc vasodilatație, și prin urmare au un efect de scurtă durată. Epinefrina se utilizează și în tratamentul glaucomului cu unghi deschis, acționând prin reducerea presiunii intraoculare [36, 37, 152]. Deoarece la instilare epinefrina produce iritație, s-a încercat obținerea unor derivați mai puțin iritanți. Un astfel de exemplu este complexul epinefrinei cu

acidul boric, care prezintă un pH neutru sau slab alcalin. În lichidul lacrimal *epinefrin-boratul* disociază cu punerea în libertate a epinefrinei.

Un alt exemplu este *Dipivefrin*, un pro-drug al epinefrinei, obținut prin esterificarea celor două grupări OH fenolice cu acid pivalic.

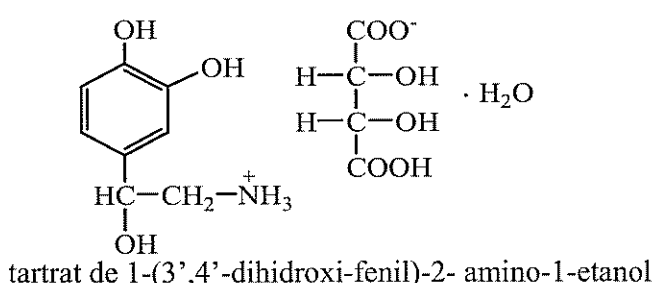
Se indică în tratamentul glaucomului cu unghi deschis. Comparativ cu epinefrina este mai puțin iritantă la nivel ocular și are o biodisponibilitate superioară datorită lipofiliei crescute, ceea ce permite administrarea unor doze mai mici [33].



Produse farmaceutice:

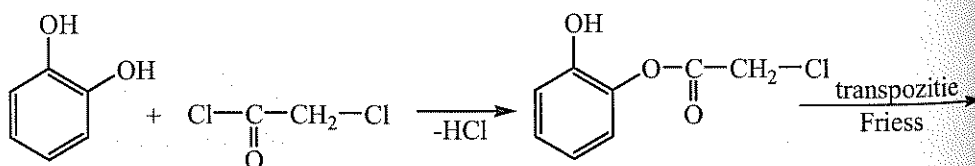
- ❖ Clorhidrat de epinefrină: sol. de uz intern 0,1% (Biofarm, România);
- ❖ Adrenalină: sol. inj. 0,1% (Terapia, România);
- ❖ Xilină cu adrenalină: sol. inj. (lidocaină 2%, adrenalină 0,003%) (Sicomed, Romania).

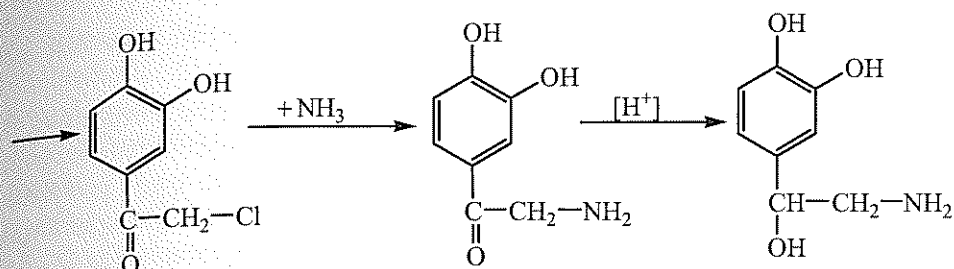
II.1.1.1.2. NOREPINEFRINĂ NOREPINEPHRINI HYDROGENOTARTRAS (FR X)



Sinonim: Noradrenalină, Levarterenol

Sinteză. Norepinefrina se obține în mod similar Epinefrinei, utilizând amoniac în loc de metil-amină [165]:





Descriere. Norepinefrina prezintă un atom de carbon asimetric, răspunzător de apariția izomerilor optici; izomerul *levo* este mai activ decât izomerul *dextro*. Tartratul de norepinefrină se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust amar (toxic). La aer și lumină se închide la culoare, datorită unui proces de oxidare, cu formare de noradrenocrom (roșu-violet). Este solubil în apă, soluția apoasă 2% având un pH cuprins între 3 și 4. Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la *Venena* [167, 169].

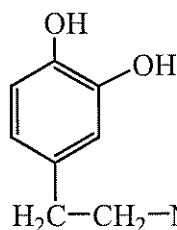
Proprietăți farmacologice. Norepinefrina este un puternic vasoconstrictor având afinitate crescută pentru receptorii α_1 [58].

Indicații terapeutice. Se indică în șocul traumatic și colaps generat de arsuri, hemoragii, intoxicații. Asemănător altor catecolamine endogene, norepinefrina este substrat pentru MAO și COMT; prin urmare este inactivă la administrare orală, ceea ce impune administrarea intravenoasă [33]. Administrată local, norepinefrina se indică în epistaxis și hemoragii dentare.

Produse farmaceutice.

- ❖ Noradrenal: sol. inj. 0,2%, 0,4%;
- ❖ Levophed.

II.1.1.1.3. DOPAMINA DOPAMINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-etil-amina

Descriere. Sub formă de *clorhidrat*, dopamina se prezintă ca o pulbere cristalină albă, foarte solubilă în apă, alcool și hidroxizi alcalini; insolubilă în

cloroform și eter etilic. Soluția apoasă 4% are pH-ul cuprins între 3 și 5,5 [168, 170, 172].

Proprietăți farmacologice. Dopamina este agonist pentru receptorii α , β și dopaminici (D_1 - D_5). La administrare intravenoasă crește fluxul sanguin renal, la concentrații care nu produc efecte cardiace și nu cresc presiunea sanguină. Creșterea fluxului sanguin renal cu creșterea filtrării glomerulare și a excreției de sodiu este rezultatul acțiunii agoniste asupra receptorilor D_1 . La doze mai mari, dopamina stimulează receptorii β_1 cardiaci, iar în doză de $10\mu\text{g/kg/min.}$, administrată în perfuzie, produce vasoconstricție cu creșterea presiunii sanguine arteriale [15, 33].

Indicații terapeutice. Se indică în insuficiența cardiacă congestivă, șoc cardiogen, șoc septic, infarct de miocard și stări de hipotensiune. Dopamina este inefficientă la administrare orală, deoarece este metabolizată în mare parte sub acțiunea MAO și COMT ($t_{1/2}$ 2 min.), motiv pentru care se administrează parenteral (s.c., i.m., i.v.) [58].

Produce farmaceutice:

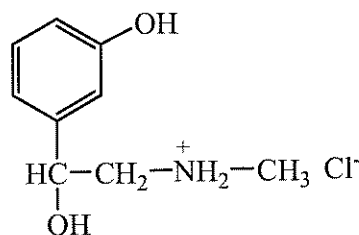
- ❖ Intropin (clorhidrat de dopamină) (Canada);
- ❖ Dopastat;
- ❖ Dynatra (Belgia).

II.1.1.2. Agoniști α -adrenergici

A). Agoniști α_1 -selectivi (Adrenomimetice vasoconstrictoare cu acțiune generală)

Agoniștii α_1 -selectivi cresc rezistența vasculară periferică ce are drept consecință creșterea tensiunii arteriale. Se indică în tratamentul stărilor de hipotensiune și în stările de șoc.

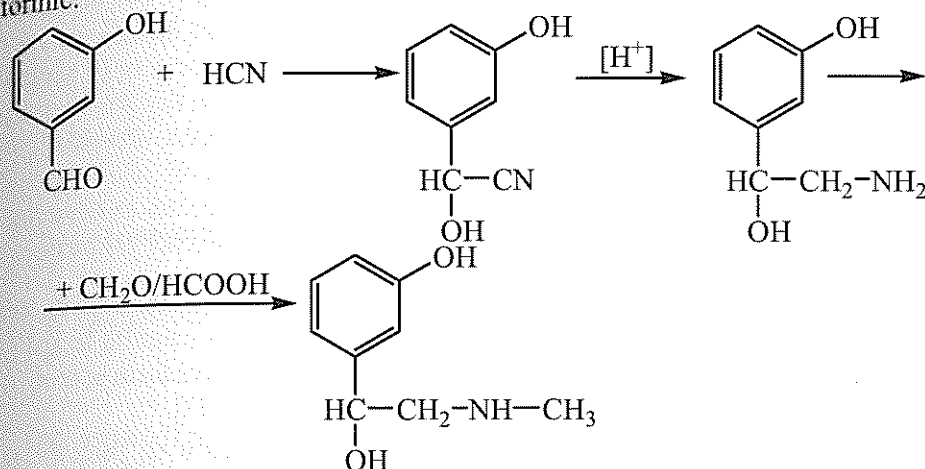
II.1.1.2.1. FENILEFRINA PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 1-(3'-hidroxi-fenil)-2-metil-amino-1-etanol

Sinonim: Neo-Synephrine

Sinteză. Sinteza fenilefrinei se bazează pe tratarea 3-hidroxi-benzaldehidei cu acid cianhidric, reducerea cianhidrinei rezultate și metilarea 1-(3'-hidroxi-fenil)-2-amino-etanolului cu amestec de aldehydă formică/acid formic:



Descriere. Sub formă de *clorhidrat* fenilefrina se prezintă sub forma unei pulberi cristaline albe, cu gust amar, p.t. 140-145°C. Este foarte solubilă în apă și alcool; soluția apoasă are reacție neutră [170, 172].

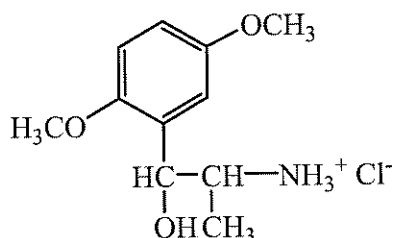
Proprietăți farmacologice. Fenilefrina este prototipul agonștilor α_1 -selectivi. Este activă la administrare orală, având o durată de acțiune de două ori mai mare comparativ cu epinefrina. Durata mare de acțiune se explică prin absența structurii de pirocatehină (absența grupării OH fenolice din poziția 4') ceea ce o face rezistentă la acțiunea COMT. Se metabolizează sub acțiunea MAO. Este relativ netoxică și are o slabă acțiune asupra SNC [78].

Indicații terapeutice. Se indică ca vasoconstrictor în congestia nazală, rinite, rinite purulente și alergice, sinuzită asociată, în rahianestezie pentru prelungirea anesteziei, în tratamentul hipotensiunii severe de natură medicamentoasă sau din starea de șoc. La nivel ocular se indică pentru efectul midriatic și în tratamentul glaucomului cu unghi deschis [36, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Isoptofrin: sol. oft. 0,12%;
- ❖ Mydfrin: sol. oft. sterilă 2,5% (Alcon, SUA);
- ❖ Nilefrin: sol. oft. 5% (Pharmaplant Biogalenica, România);
- ❖ Vibrocil: sol. ext, spray nazal, gel nazal (dimetindenmaleat 0,25 mg, fenilefrină 2,5 mg pentru 1 g/ml) (Novartis, Elveția);
- ❖ Humex decongestionant: sol. nazală (fenilefrină 0,25%, benзалconiu 0,04%) (Urgo, Franța).

II.1.1.2.2. METOXAMINA METHOXAMINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 2-amino-1-(2',5'-dimetoxi-fenil)-1-propanol

Descriere. *Metoxamina* – *clorhidrat* este o pulbere cristalină albă, fără miros sau cu miros slab caracteristic, p.t. 212-216°C; foarte solubilă în apă (1 g la 2,5 ml), alcool (1 g la 12 ml), foarte puțin solubilă în cloroform și eter.

Soluția apoasă 2% are pH-ul cuprins între 4 și 6 [170, 173].

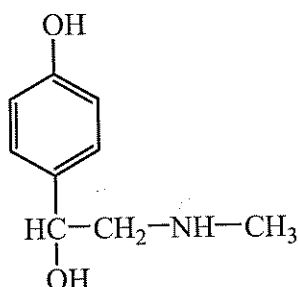
Proprietăți farmacologice. Metoxamina este un agonist α_1 selectiv, cu acțiune vasoconstrictoare periferică. Crește tensiunea arterială fără a avea efect stimulator la nivel cardiac sau efecte excitante asupra SNC [59, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează în stările de hipotensiune întâlnite în intervențiile chirurgicale (anestezia generală sau rahianestezia) în doză de 10-15 mg, i.m. Sub formă de picături sau spray se poate utiliza și ca decongestionant nazal. Administrarea i.v. a metoxaminei în doză de 10 mg poate fi eficientă în tahicardia paroxistică supraventriculară ce nu răspunde la alte medicamente [170, 174].

Produse farmaceutice:

- ❖ Vasoxyl (SUA, Canada);
- ❖ Vasoxine (Anglia).

II.1.1.2.3. SINEFRINA SYNEPHRINE (DCI)



1-(4'-hidroxi-fenil)-2-metilamino-1-etanol

Sinonim: Oxedrine

Descriere. Pulbere cristalină albă, p.t. 184-185°C. În terapeutică se utilizează sub formă de *clorhidrat* (cristale cu p.t. 151-152°C, foarte solubile în apă) sau *tartrat* (cristale cu p.t. 188-190°C, solubile în apă și alcool) [172].

Proprietăți farmacologice. Sinefrina este un agonist α_1 -adrenergic cu acțiune vasoconstrictoare. Comparativ cu adrenalina este mai puțin activă dar are o durată mai mare de acțiune [173].

Indicații terapeutice. Sub formă de tartrat se indică în stări de hipotensiune, în doză de 100-150 mg de 3 ori/zi, oral. Soluția 0,5% se utilizează ca decongestionant oftalmic [170].

Produse farmaceutice:

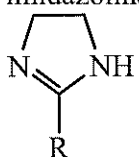
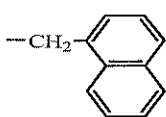
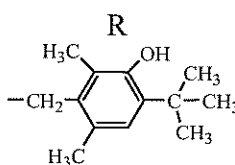
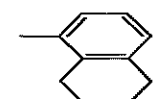
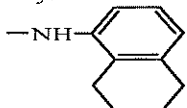
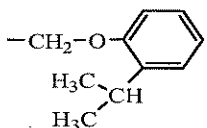
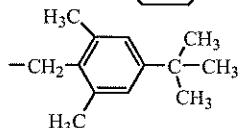
- ❖ Parasympatol;
- ❖ Simpadren.

B) Agoniști parțiali α_1/α_2 adrenergici

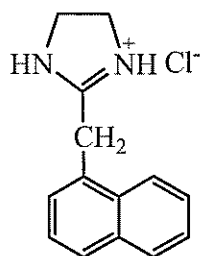
Arilalchil-imidazoline

Compușii din această grupă terapeutică sunt utilizați ca decongestionante nazale și oftalmice având efecte vasoconstrictoare locale. Traversează slab bariera hemato-encefalică, întrucât la pH-ul fiziologic există în formă ionizată (datorită bazicității imprimată de inelul imidazolinic).

Tabelul V. Derivați de imidazolină utilizați în terapeutică

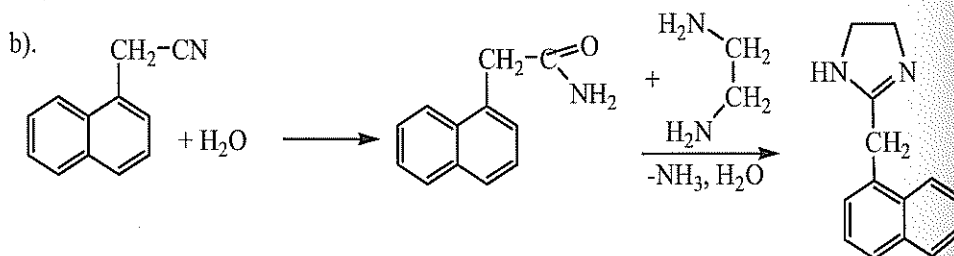
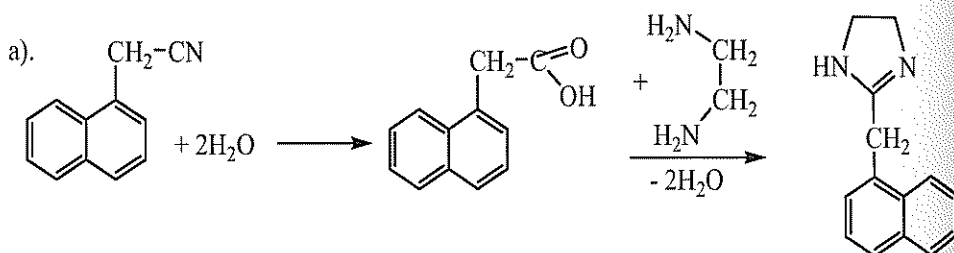
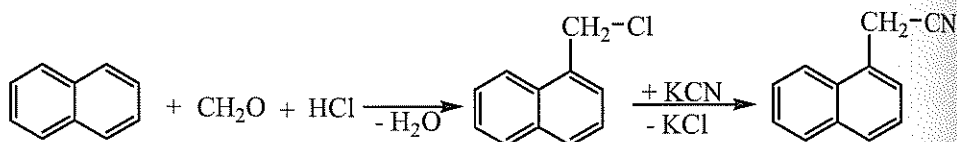
			
Denumire	R	Denumire	R
Nafazolina (clorhidrat, nitrat)		Oximetazolina (clorhidrat)	
Tetrazolina (clorhidrat)		Tramazolina (clorhidrat)	
Fenoxazolina (clorhidrat)		Xilometazolina	

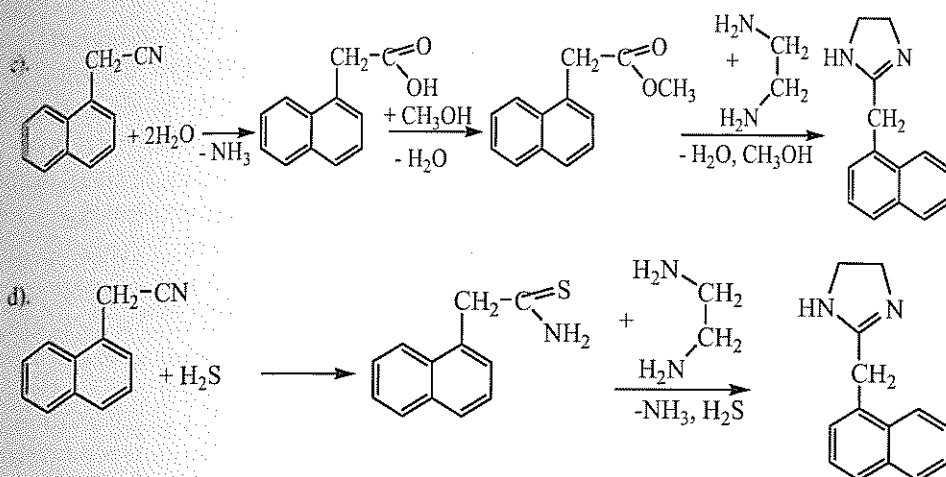
II.1.1.2.4. CLORHIDRAT DE NAFAZOLINĂ NAPHAZOLINI HYDROCHLORIDUM (FR X, DCI)



clorhidrat de 2-(1-naftil-metil)-imidazolina

Sinteza. Clorhidratul de nafazolină se obține prin reacționarea naftalinei cu aldehydă formică și acid clorhidric, urmată de tratarea α -clor-metil-naftalinei rezultate cu cianură de potasiu. Naftil-acetonitrilul format ca intermediar se condensează cu etilendiamina prin intermediul derivaților funcționali – acid, amidă, ester, tioamidă [165]:





ea naftalinei
t-clor-metil-
format ca
derivaților

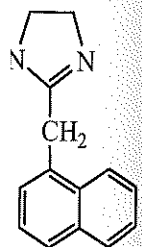
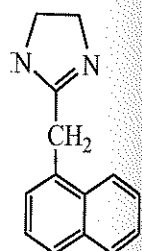
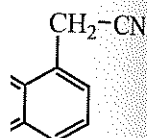
Descriere. Clorhidratul de nafazolină se prezintă sub formă de pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust amar. Este ușor solubilă în apă, solubilă în alcool, foarte greu solubilă în eter și cloroform [167, 169].

Proprietăți farmacologice. Vasoconstrictor local puternic, cu durată de acțiune și intensitate superioare epinefrinei [35].

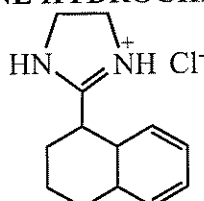
Indicații terapeutice. Rinite, coriză alergică, conjunctivită. Decongestionant al mucoasei oculare în concentrație de 0,5-1% [37].

Produse farmaceutice:

- ❖ Nafazolin: sol. ext. 0,1% (Meduman, România);
- ❖ Nafa-gal: sol. oft. 0,03% (Pharmaplant Biogalenica, România);
- ❖ Nafcon: sol. oft. 0,012%, 0,1% (forte) (Alcon, Belgia);
- ❖ Rinofug: sol. ext. 0,1% (Meduman, România);
- ❖ Rinogut: sol. ext. 0,1% (Biogalenica, România);
- ❖ Naphcon-A: sol. oft. (nafazolină 0,025%, feniramină 0,3%) (Alcon, Belgia);
- ❖ Nostamine: sol. (nafazolină 0,5 mg/ml, clorfeniramină 0,5 mg/ml (Epico, Egipt);
- ❖ Proculin: sol. oft. 0,03% (Ankerpharm, Germania).



II.1.1.2.5. TETRIZOLINA TETRYZOLINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-2-imidazolina

Sinonim: Tetrahidrozolina

Descriere. Pulbere cristalină albă, p.t. 256-257°C (desc.), foarte solubilă în apă (1:3,5), alcool (1:7,5); puțin solubilă în cloroform, practic insolubilă în eter [170, 173]. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 5 și 6,5. În terapeutică se utilizează și sub formă de *nitrat*, *sulfat* sau *fosfat* [172].

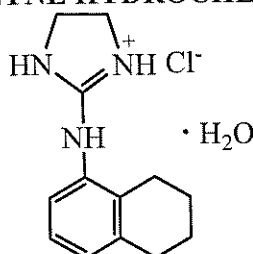
Proprietăți farmacologice. Tetrizolina este un simpatomimetic α -adrenergic, vasoconstrictor local, decongestionant nazal și oftalmic [12, 29].

Indicații terapeutice. Sub formă de soluție 0,1% (pentru adulți) și 0,05% (pentru copii) se indică în rinite și rinite alergice, 2-3 picături la fiecare 4-6 ore. Soluțiile 0,05% se pot utiliza și ca decongestionant oftalmic, în afecțiuni și iritații ale segmentului anterior al globului ocular de cauză alergică sau inflamatoare [36, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Demetil: sol. oft. 0,1% (Farmila, Italia);
- ❖ Tyzine: sol. naz. 0,05%, 0,1% (Pfizer, Belgia);
- ❖ Ischemol-A: sol. oft. (tetrahidrozolină 0,05%, maleat de clorfeniramină 0,1%) (Farmila, Italia);
- ❖ Spersalerg: sol. oft. (antazolin 0,5 mg/ml, tetrahidrozolină 0,4 mg/ml) (Novartis, Elveția);
- ❖ Visine: sol. oft. (tetrahidrozolină clorhidrat 0,05%, clorură de benзалconiu 0,01%) (Pfizer, SUA).

II.1.1.2.6. TRAMAZOLINA TRAMAZOLYNE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftilamino)-2-imidazolina

Descriere. Clorhidratul de tramazolină cristalizat cu o moleculă de apă se prezintă ca o pulbere cristalină albă, p.t. 172-174°C, solubilă în apă și alcool. Soluția apoasă 5% are pH-ul cuprins între 4,9 și 6,3 [170, 174].

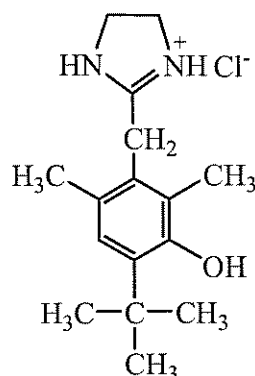
Proprietăți farmacologice. Tramazolina este un agonist α -adrenergic cu acțiune similară nafazolinei [58].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca decongestionant nazal și oftalmic în inflamația mucoasei nazale sau oculare, în rinite acute și cronice. Se administrează în doză de 100 μ g de 3-4 ori/zi, maxim 200 μ g de 4 ori/zi, sub formă de soluție oftalmică, picături pentru nas sau spray nazal [36, 170].

Produse farmaceutice

- ❖ Muconasal Plus: sol. nazală 1,18 mg/ml (Boehringer, Ing., Germania);
- ❖ Rhinospray;
- ❖ Rhinogutt.

II.1.1.2.7. OXIMETAZOLINA OXYMETAZOLINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 2-(4-terț-butil-2,6-dimetil-3-hidroxi)-benzil-2-imidazolina

Sinonim: SCH-9384, H-990

Descriere. Pulbere cristalină albă, higroscopică, p.t. 300-303°C, foarte solubilă în apă (1:6,7), alcool (1:3,6); puțin solubilă în cloroform (1:862); practic insolubilă în eter și benzen. Soluția apoasă 5% are pH-ul cuprins între 4 și 6,5 [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Oximetazolina este un simpatomimetic direct cu selectivitate crescută pentru receptorii α -adrenergici. Are efect vasoconstrictor și decongestionant, efect ce se instalează în câteva minute și durează până la 12 ore [174].

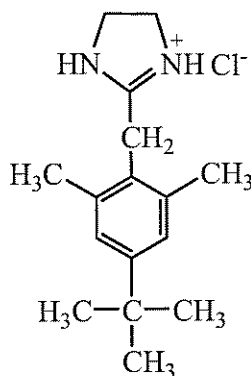
Indicații terapeutice. Sub formă de soluție 0,05% (picături, spray) se utilizează ca decongestionant nazal, recomandându-se două administrări pe

zi. Soluția 0,025% se recomandă ca decongestionant al mucoasei oculare [36, 170, 173].

Produse farmaceutice

- ❖ Afrin: spray 0,05% (Schering Plough, Elveția);
- ❖ Nasivin: sol. nazală 0,01%, 0,025%, 0,05% (Merck, Germania);
- ❖ Nafazin: sol. ext. 0,025%, 0,05% (Julphar, Emir. Arabe);
- ❖ Rinoxin: sol. ext. 0,025%, 0,05% (Tis Farmaceutic, România);
- ❖ Vicks Sinex: aerosol nazal 0,05% (Procter & Gamble, Anglia).

II.1.1.2.8. XILOMETAZOLINA XYLOMETAZOLINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 2-(4-terț-butil-2,6-dimetil)-benzil-2-imidazolina

Descriere. Pulbere cristalină albă, solubilă în apă (1:35), foarte solubilă în alcool etilic și metilic; practic insolubilă în eter și benzen. Soluția apoasă 5% are pH-ul cuprins între 5 și 6,6 [170, 172].

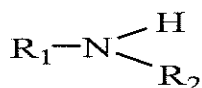
Proprietăți farmacologice. Aplicată pe mucoase xilometazolina are acțiune vasoconstrictoare și decongestionantă (nazală, oculară); efectul se instalează după 5-10 minute și durează până la 10 ore [76, 173].

Indicații terapeutice. Se utilizează îndeosebi ca decongestionant nazal sub formă de soluție 0,1% (adulți) sau 0,05% (copii) – picături pentru nas sau spray nazal; recomandându-se 1-2 picături de 1-3 ori/zi. Soluția 0,05% poate fi utilizată și ca decongestionant oftalmic [37, 170].

Produse farmaceutice

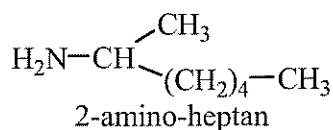
- ❖ Olynth: spray 0,05%, 0,1% (Goedeke Parke Davis, SUA);
- ❖ Rhinixyl: sol. ext. 0,05%, 0,1% (Pharmaplant, Biogalenica, România);
- ❖ Xylo Al: sol. nazală 0,05%, 0,1% (Aliud, Germania).

Amine alifatică și aliciclice



Denumire	Denumire chimică	R ₁	R ₂
Tuaminoheptan	2-amino-heptan	$-\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown (\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3 \end{matrix}$	-H
Metexamina	2-amino-4-metil-hexan	$-\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{matrix}$	-H
Ciclopentamina	1-ciclopentil-2-metil-amino-propan	$-\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{Cyclopentyl} \end{matrix}$	-CH ₃
Propilhexedrina	1-ciclohexil-2-metil-amino-propan	$-\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{Cyclohexyl} \end{matrix}$	-CH ₃

II.1.1.2.9. TUAMINOHEPTAN TUAMINOHEPTANE (DCI)



Sinonim: Tuamina

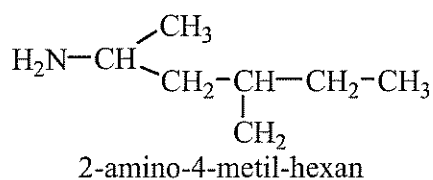
Descriere. Lichid volatil, puțin solubil în apă; foarte solubil în alcool, eter etilic, eter de petrol, clorofom și benzen. Soluția apoasă 1% are pH 11,45. Sub formă de săruri (*clorhidrat, sulfat*) tuaminoheptanul are aspect de cristale aciculare, p.t. 133°C (clorhidrat), foarte solubile în apă [172, 173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Are acțiune vasoconstrictoare periferică și se utilizează ca decongestionant nazal [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Rinofluimucil;
- ❖ Rinofluimucil-S.

II.1.1.2.10. METEXAMINA METHYLHEXANEAMINE (DCI)



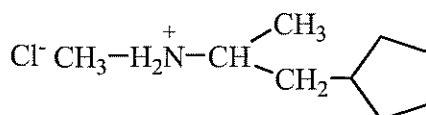
Descriere. Lichid cu miros caracteristic, p.f. 130-135°C, foarte puțin solubil în apă; solubil în cloroform, eter etilic, soluții diluate de acizi și hidroxizi alcalini [173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Are acțiune vasoconstrictoare periferică și se utilizează ca decongestionant nazal [174].

Produse farmaceutice:

❖ Forthane.

II.1.1.2.11. CICLOPENTAMINA CYCLOPENTAMINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 1-ciclopentil-2-metil-amino-propan

Sinonim: Ciclopentadrina

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 113-115°C, cu gust amar, foarte solubilă în apă [173].

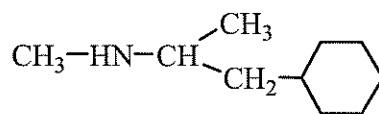
Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Ciclopentamina are acțiune vasoconstrictoare periferică și se utilizează ca decongestionant nazal [12].

Produse farmaceutice:

❖ Cyclosal;

❖ Sinos.

II.1.1.2.12. PROPILHEXEDRINA PROPYLHEXEDRINE (DCI)



1-ciclohexil-2-metil-amino-propan

Propilhexedrina poate fi considerată analogul amfetaminei, în care nucleul aromatic a fost înlocuit cu radicalul ciclohexil.

Descriere. Lichid uleios, cu miros caracteristic, $d_4^{25} 0,8501$, p.f.²⁰ 92-93° (amestecul racemic), se volatilizează ușor la temperatura camerei. Este puțin solubil în apă dar este miscibil cu alcool, cloroform și eter. Absoarbe dioxidul de carbon din atmosferă iar soluțiile apoase au caracter alcalin [173]. Sub formă de *clorhidrat* are aspect de cristale, cu p.t. 127-128°C, solubile în apă.

Proprietăți farmacologice. Este decongestionant nazal și vasoconstrictor; are doar jumătate din acțiunea presoare a amfetaminei dar prezintă mai puține efecte asupra SNC [33, 58].

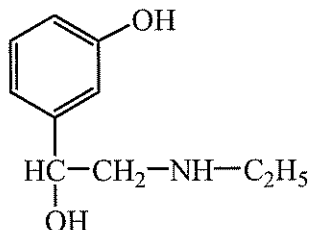
Indicații terapeutice. Se utilizează în principal ca vasoconstrictor local al mucoasei nazale, în congestia nazală provocată de răceală, rinite alergice sau sinuzite [33, 58, 155].

Produse farmaceutice:

❖ Benzedrex.

II.1.1.3. Agoniști α , β -adrenergici

II.1.1.3.1. ETILEFRINA ETYLEPHRINE HYDROCHLORIDE (DCI)



2-(etilamino)-1-(3'-hidroxifenil)-1-etanol

Sinonim: Etilnorfenilefrina, M-I-36

Descriere. Pulbere cristalină albă sau incoloră, foarte solubilă în apă, solubilă în alcool, practic insolubilă în diclormetan [170].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Etilefrina este un agonist α și β (β_1 și β_2) adrenergic. Nu este metabolizată sub acțiunea COMT. Se indică ca vasoconstrictor general (în hipotensiunea din rahianestezie, din intoxicații, traumatisme) și local (decongestionant nazal și ocular) [27]. Se administrează oral, în doză de 5 mg sau 10 mg de 3 ori/zi, sau 25 mg de 2 ori/zi (preparate retard) [170].

Produse farmaceutice:

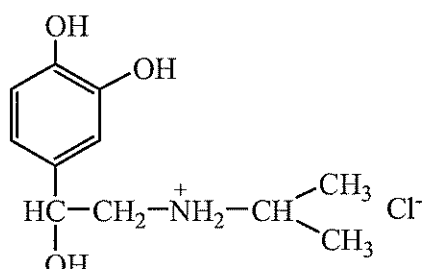
❖ Thomasin: cp. 10 mg, sol. buv. 5 mg/ml;

❖ Thomasin retard: cp. 25 mg.

II.1.1.4 Agoniști β -adrenergici

Agoniști β -adrenergici neselectivi

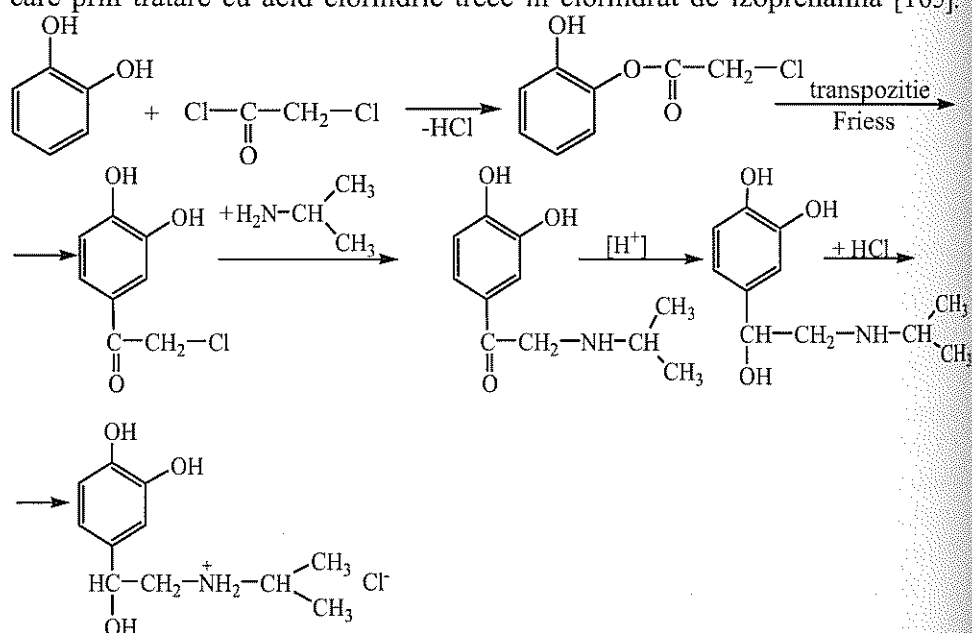
II.1.1.4.1. CLORHIDRAT DE IZOPRENALINĂ ISOPRENALINI HYDROCHLORIDUM (FR X, DCI)



clorhidrat de 1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-(izopropilamino)-1-etanol

Sinonim: Clorhidrat de izoproterenol.

Sinteza izoprenalinei se bazează pe metoda *Stoltz* și constă în tratarea pirocatehinei cu clorura acidului monocloracetic. Intermediarul rezultat suferă o transpoziție *Friess* în prezența AlCl_3 , iar 3,4-dihidroxi-cloracetofenona, în continuare, reacționează cu izopropil-amina. Prin reducerea 3,4-dihidroxi-N-izopropil-amino-acetofenonei se formează izoprenalina bază, care prin tratare cu acid clorhidric trece în clorhidrat de izoprenalină [165].



Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic). La aer și lumină se colorează (datorită structurii de pirocatehină); soluția apoasă se colorează în roșu-brun. Este ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool; practic insolubil în benzen, cloroform și eter [169, 170].

Proprietăți farmacologice. Izoproterenolul este prototipul agoniștilor β -adrenergici, acționând atât asupra receptorilor β_1 cât și β_2 . Produce stimulare cardiacă prin stimularea receptorilor β_1 și bronhodilație prin stimularea receptorilor β_2 din tractul respirator [27, 36].

Proprietăți farmacocinetice. La administrare orală izoproterenolul are o absorbție redusă și variabilă. Se administrează inhalator, parenteral sau sublingual. Durata de acțiune este doar de câteva minute, depinzând de calea de administrare. Absorbția redusă și durata scurtă de acțiune se explică prin metabolizarea rapidă sub acțiune COMT [33, 58].

Indicații terapeutice. Se indică în bloc cardiac, stop cardiac, adjuvant în insuficiența circulatorie acută cu presiune venoasă ridicată și în cazurile de debit cardiac diminuat. Pentru proprietățile bronhodilatatoare se indică în tratamentul astmului bronșic [36].

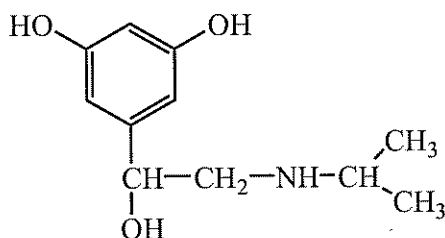
Produse farmaceutice:

- ❖ Bronhodilatin: cp. 10 mg (Terapia, România);
- ❖ Izoprenalin: sol. inj. 0,2 mg/ml (Terapia, România).

Agoniști β_2 - adrenergici

β_2 - adrenomimetice selective la nivel bronhopulmonar și/sau uterin

II.1.1.4.2. ORCIPRENALINA
ORCIPRENALINE (DCI)



1-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-(izopropilamino)-1-etanol

Sinonim: Metaproterenol

Descriere. Sub formă de *sulfat*, orciprenalina se prezintă ca o pulbere cristalină albă, ușor higroscopică, foarte solubilă în apă și alcool, practic insolubilă în diclormetan și eter. Soluția apoasă 10% are pH-ul cuprins între 4 și 5,5 [170, 172].

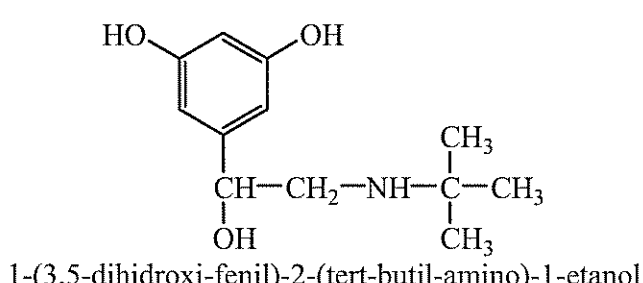
Proprietăți farmacologice. Orciprenalina este considerată un β_2 -adrenomimetic selectiv, având totuși o afinitate mai mică pentru receptorii β_2 decât izoproterenolul. Este eficientă la administrare orală și are o durată mare de acțiune. Datorită poziției celor două grupări OH fenolice, este rezistentă la metabolizare sub acțiune COMT. După administrare inhalatorie efectul apare după câteva minute și durează câteva ore [12, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în criza de astm bronșic, tratamentul de fond al astmului bronșic și bronhopneumopatii obstructive. Pentru tratamentul bronhospasmului acut se administrează sub formă de aerosoli (1-2 pufuri); se poate repeta la nevoie după 30 minute, maxim 12 pufuri (9 mg) în 24 de ore. În afecțiuni obstructive cronice, reversibile, ale căilor respiratorii, se recomandă administrarea orală a 20 mg de 3-4 ori/zi. Pentru efectele sale cardiovasculare, orciprenalina, în doze mari, de 240 mg/zi oral, repartizat în mai multe prize sau 0,25-0,5 mg i.v. lent, poate fi utilă în tratamentul bradicardiei din blocul cardiac atrio-ventricular și bradicardiei sinusale [27, 37, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Alupent: aerosoli 75 mcg/doză (Boehringer Ing., Germania);
- ❖ Astmopent: aerosoli 75 mcg/doză (Glaxo, Polonia).

II.1.1.4.3. TERBUTALINA TERBUTALINE (DCI)



Sinonim: KWD- 2019

Descriere. Sub formă de *sulfat*, terbutalina se prezintă ca o pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros sau cu miros slab de acid acetic. Este solubilă în apă și acid clorhidric 0,1M, puțin solubilă în metanol și insolubilă în cloroform [168, 170].

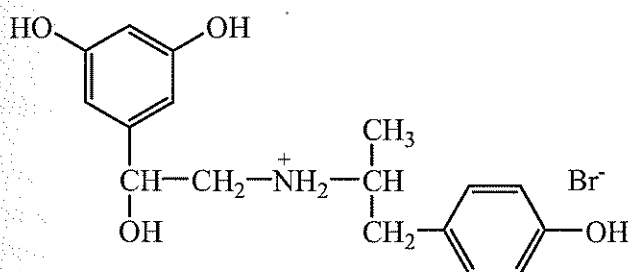
Proprietăți farmacologice. Terbutalina este un simpatomimetic direct β_2 selectiv cu proprietăți bronhodilatatoare. Deoarece conține un rest de rezorcinol, nu este substrat pentru COMT. Este eficientă la administrare orală, parenterală și inhalatorie. După administrare inhalatorie sau parenterală acțiunea se instalează în decurs de 5 minute și durează 3-6 ore [27, 136, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în criza de astm bronșic, tratamentul de fond al astmului bronșic și bronhopneumopatii obstructive. Se administrează sub formă de aerosoli, profilactic la adulți și copii, 250-500 mcg (1-2 pufuri) la fiecare 4 ore, dacă este necesar; nu mai mult de 8 inhalări în 24 de ore. Dacă administrarea sub formă de aerosoli nu este eficientă se poate recurge la administrarea orală, sub formă de comprimate, 2,5-3 mg de 3 ori/zi, maxim 15 mg/zi. În cazul unor forme severe de bronhospasm se poate administra s.c., i.m. sau i.v. lent 250-500 mcg de 4 ori/zi [37, 170, 174]. Totodată, terbutalina reduce contractilitatea mușchiului uterin fiind eficientă în tratamentul iminenței de avort (sarcină 24 - 33 săptămâni) [56, 70, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Bricanyl: sol. inh. 0,5 mg/ml; 2,5 mg/ml (Astra, Suedia);
- ❖ Bricanyl Turbohaler: pulb. inhal. 0,5 mg/doză (Astra, Suedia);

II.1.1.4.4. FENOTEROL FENOTEROL HYDROBROMIDE (DCI)



bromhidrat de 1-(3,5-dihidroxi-fenil)-2-[(1-para-hidroxi-fenil)-2-propil]-amino-etanol

Sinonim: TH-1165a

Descriere. Pulbere cristalină albă, p.t. 222-223°C (din metanol-eter), solubilă în apă și alcool, practic insolubilă în eter. Soluția apoasă 4% are pH-ul cuprins între 4,2 și 5,2 [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Fenoterolul este un agonist β_2 adrenergic selectiv cu proprietăți bronhodilatatoare și tocolitice. După administrare inhalatorie acțiunea se instalează rapid (2-3 minute) și durează 6-8 ore [49].

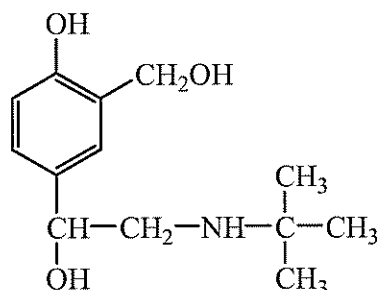
Indicații terapeutice. Se indică în afecțiuni obstructive reversibile ale căilor respiratorii, sub formă de aerosoli, 1-2 pufuri (100 μ g -200 μ g) de 3-4 ori pe zi, maxim 400 μ g la 6 ore sau 1,6 mg în 24 de ore. Pentru acțiunea tocolitică se indică în iminența de avort, naștere prematură și pentru dirijarea travaliului în cazuri de hipertonie uterină. Se administrează în perfuzie i.v., 0,5-3 μ g/minut, pe toată perioada contracțiilor, urmată de administrarea orală a 5 mg la 3-6 ore [37, 71, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Berotec – 100, 200: aerosol presurizat cu 100 mcg/doză sau 200 mcg/doză (Boehringer Ing., Germania).
- ❖ Ditec: aerosol presurizat (fenoterol 0,05 mg/doză, cromoglicat disodic 1 mg/doză) (Boehringer Ingh., Germania).
- ❖ Partusisten: cp. 5 mg, sol. inj. 0,5 mg/10 ml (Boehringer Ing., Germania).

II.1.1.4.5. SALBUTAMOL

SALBUTAMOL (DCI)



1-(3-hidroximetil-4-hidroxi-fenil)-2-(terț-butillamino)-1-etanol

Sinonim: Albuterol, AH-3365

Descriere. Pulbere cristalină albă, foarte puțin solubilă în apă, solubilă în alcool, practic insolubilă în eter. Sub formă de *sulfat* – *Salbutamol sulfate*, se prezintă ca o pulbere cristalină albă, foarte solubilă în apă, puțin solubilă în alcool și eter și practic insolubilă în diclormetan [170, 174].

Proprietăți farmacologice. Salbutamolul este un agonist β_2 adrenergic selectiv cu acțiune bronhodilatatoare și slabe efecte cardiovasculare. Totodată reduce contractilitatea mușchiului uterin fiind eficient în tratamentul iminenței de avort [33, 83, 170].

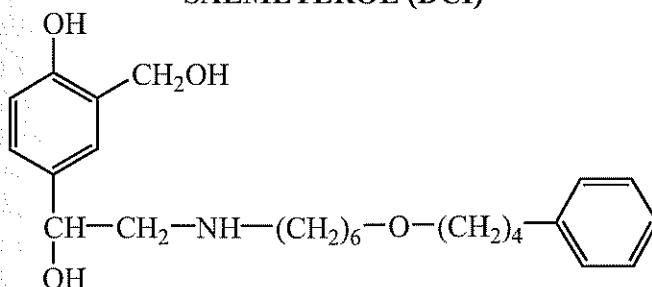
Indicații terapeutice. Se administrează pe cale orală sau inhalatorie în criza și tratamentul de fond al astmului bronșic și în bronhopneumopatii obstructive. După administrare inhalatorie bronhodilația se produce în decurs de 15 minute și se menține 3-6 ore. La doze bronhodilatatoare, efectele adverse cardiovasculare sunt semnificativ mai reduse decât în cazul izoproterenolului. Pentru criza de astm se recomandă 1-2 pufuri (100-200 mcg) odată, putându-se repeta de 3-4 ori/zi. Pentru copii se recomandă 100 mcg - 200 mcg/zi. Pentru tratamentul de durată doza recomandată este de 200 mcg de 3-4 ori/zi. Dacă administrarea inhalatorie este ineficientă salbutamolul se poate administra oral, în doză de 2-4 mg de 2-4 ori/zi [33,36].

Produse farmaceutice:

- ❖ Salbutamol: aerosol 100 mcg/doză (Glaxo, Polonia);

- ❖ Ventolin: aerosol 100 mcg/doză, sol. inhal. 5 mg/ml (Glaxo Wellcome, Anglia);
- ❖ Ventolin Accuhaler: pulb. inhal. 200 mcg/doză (Glaxo Wellcome, Anglia);
- ❖ Salamol Easi – Breathe; inhaler: aerosol susp. inhal. 100 µg/doză (Ivax, Cehia).
- ❖ Combivent: aerosol presurizat (ipratropium bromide 20 mg; salbutamol sulfat 120 mg) (Boehringer Ingh., Germania)

II.1.1.4.6. SALMETEROL SALMETEROL (DCI)



1-(3-hidroximetil-4-hidroxi-fenil)-2-[6-(4-fenil-butoxi)-hexil-amino]-1-
etanol;
2-(hidroximetil)-4-[1-hidroxi-2-[6-(4-fenilbutoxi)hexilamino]etil]-
fenol

Sinonim: GR-33343X

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 75,5-76,5°C. Sub formă de 1-hidroxi-2-naftoat – *Salmeterol xinafoate*, se prezintă ca o pulbere cristalină, p.t. 137-138°C, foarte solubilă în metanol, puțin solubilă în etanol, cloroform, izopropanol; practic insolubilă în apă [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Salmeterolul este un agonist cu selectivitate crescută pentru receptorii β_2 , durată mare de acțiune (aproximativ 12 ore) și efecte cardiovasculare reduse [33, 58, 19].

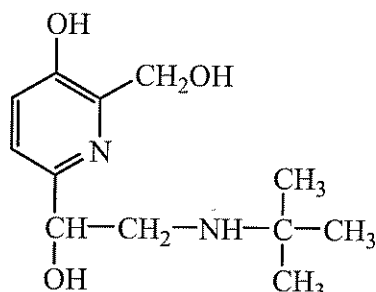
Indicații terapeutice. Se administrează sub formă de aerosoli în criza de astm bronșic, tratamentul de fond al astmului bronșic și în bronhopneumopatiile obstructive; 1-2 pufuri a câte 25 mcg de 2 ori pe zi, la nevoie crescându-se la 100 mcg de 2 ori pe zi [4, 37, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Salmeter: aerosol 25 mcg/doză (Reddy's, India);
- ❖ Serevent: aerosol 25 mcg/doză (Glaxo, Wellcome, Anglia);

- ❖ Seretide Diskus 50/100; 50/250; 50/500: aerosol (salmeterol xinafoate 50 µg/doză, fluticazonă 100 µg, 250 µg, 500 µg/doză) (Glaxo, Wellcome).

II.1.1.4.7. PIRBUTEROL PIRBUTEROL (DCI)



2-hidroximetil-3-hidroxi-6-(1-hidroxi-2-terț-butilamino-etil)-piridină

Pirbuterolul este un agonist β_2 adrenergic relativ selectiv, cu structură similară salbutamolului, deosebindu-se de acesta prin prezența nucleului de piridină în locul celui benzenic.

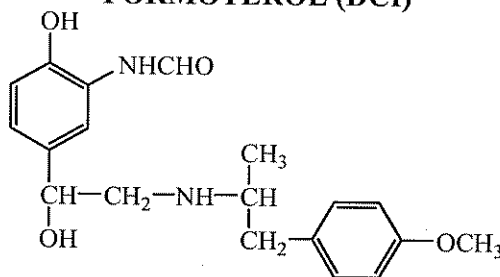
Descriere. În terapeutică se utilizează sub formă de *acetat* sau *diclorhidrat* (pulbere cristalină, p.t. 182°C) [173].

Indicații terapeutice. Sub formă de acetat se utilizează ca bronhodilatator în tratamentul astmului bronșic și al afecțiunilor obstructive cronice. După administrare inhalatorie efectul se instalează în decurs de 10 minute și se menține aproximativ 5 ore. Doza recomandată este de 1-2 pufuri (200-400 µg) la 4-6 ore. Clorhidratul de pirbuterol este destinat administrării orale [58, 151, 170].

Produce farmaceutice:

- ❖ Maxair: aerosoli;
- ❖ Spirolair.

II.1.1.4.8. FORMOTEROL FORMOTEROL (DCI)



(±)-2-hidroxi-5-[(1RS)-1-hidroxi-2-[(1RS)-2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amino]-etil]-formanilida

Sinonim: Eformoterol

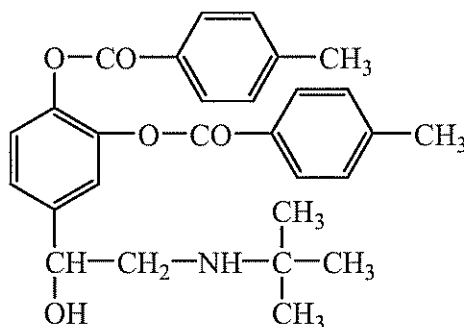
Descriere. Sub formă de *fumarat* (dihidratat), formoterolul se prezintă ca o pulbere cristalină, p.t. 138-140°C (din alcool izopropilic 95%), foarte solubilă în apă la pH fiziologic [173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Formoterolul este un agonist β_2 adrenergic selectiv. Efectul bronhodilatator se instalează în 1-2 minute de la inhalare și durează 12 ore. Se indică în profilaxia și tratamentul astmului bronșic în asociere cu glucocorticoizi. Durata mare de acțiune îl recomandă deosebi în prevenirea crizelor de astm nocturn. Se recomandă 4,5-9 μg inhalator, de 1-2 ori pe zi, maxim 36 $\mu\text{g}/\text{zi}$ pentru adulți. Pentru copii peste 6 ani se indică 4,5-9 μg de 1-2 ori pe zi [33, 37, 44, 58].

Produse farmaceutice:

- ❖ Oxis Turbuhaler: pulbere unidoză de inhalat 4,5 μg ; 9 $\mu\text{g}/\text{doză}$ (Astra, Suedia);
- ❖ Symbiocort Turbuhaler: pulb. inhal. (budesonid 180 mg/160 mcg sau 90 mg/80 mcg; formoterol 5 mg/4,5 mcg sau 8 mg/4,5 mcg (Astrazeneca, Suedia).

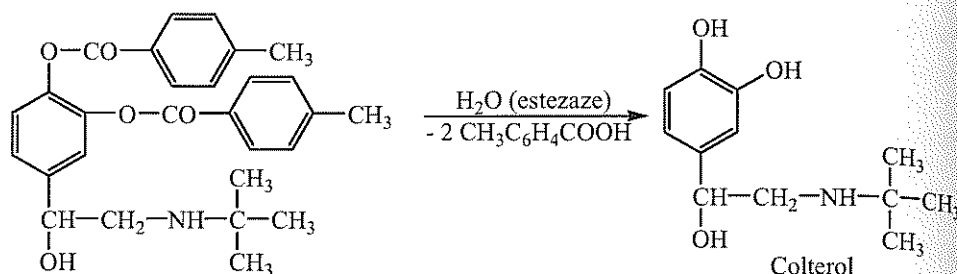
II.1.1.4.9. BITOLTEROL BITOLTEROL (DCI)



1-[3,4-di-(4-metil-benzoil-oxi)-fenil]-2-(terț-butil-amino-1-etanol

Descriere. Sub formă de *metan-sulfonat* – *Bitolterol mesylate*, se prezintă ca o pulbere cristalină albă, p.t. 170-172°C, solubilă în DMSO [170].

Proprietăți farmacologice. Bitolterolul este un agonist β_2 adrenergic selectiv, în care cele două grupări OH fenolice sunt esterificate cu acidul para-metil-benzoic, ceea ce conduce la creșterea lipofiliei. Sub acțiunea esterazelor din plămân și din alte țesuturi, bitolterolul este hidrolizat la forma activă – *Colterol* - analogul n-terț-butil al norepinefrinei. Studiile pe animale au evințiat faptul că aceste esteraze se găsesc în cantitate mai mare în plămân decât în alte țesuturi, cum ar fi cel cardiac [33, 43, 58].



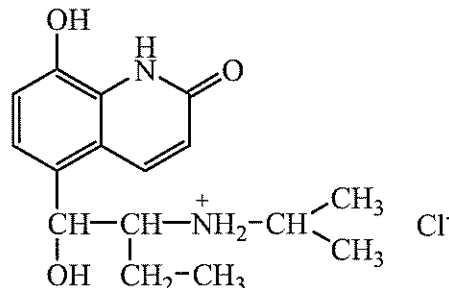
Bitolterolul este un bronhodilatator cu durată de acțiune mai mare decât a izoproterenolului (4-6 ore). După hidroliză se metabolizează sub acțiunea COMT.

Indicații terapeutice. Se administrează sub formă de aerosoli, 2 pufuri la fiecare 8 ore, în prevenirea și tratamentul bronhospasmului [33, 58].

Produse farmaceutice:

- ❖ Biterol;
- ❖ Effectin;
- ❖ Tornalate: aerosoli.

II.1.1.4.10. PROCATEROL PROCATEROL HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-propan-2-il-amino-butil)-1H-chinolin-2-ona

Sinonime: CI-888, OPC-2009

Descriere. Clorhidratul de procaterol (cristalizat cu $\frac{1}{2}$ H₂O) este o pulbere cristalină albă, p.t. 193-197°C (desc.), solubilă în metanol, puțin solubilă în etanol, practic insolubilă în acetonă, eter etilic, acetat de etil, cloroform și benzen. La lumină se închide la culoare [173].

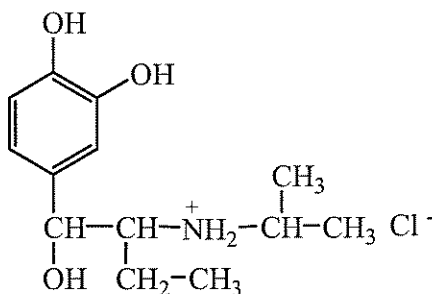
Proprietăți farmacologice. Procaterol este un agonist β_2 adrenergic selectiv. După administrare sub formă de aerosoli, acțiunea se instalează după aproximativ 10 minute și durează 5 - 8 ore [33, 58, 140].

Indicații terapeutice. Se indică în tratamentul astmului bronșic, sub formă de aerosoli, 10-20 μg de 3 ori/zi; sau oral, 50 μg de 1-2 ori/zi [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Lontermin;
- ❖ Masacin: aerosoli;
- ❖ Meptin.

II.1.1.4.11. ISOETARINA ISOETHARINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-izopropilamino-butan-1-ol

Sinonime: WIN-3046, Etyprenaline hydrochloride, N-izopropil-etil-noradrenalina.

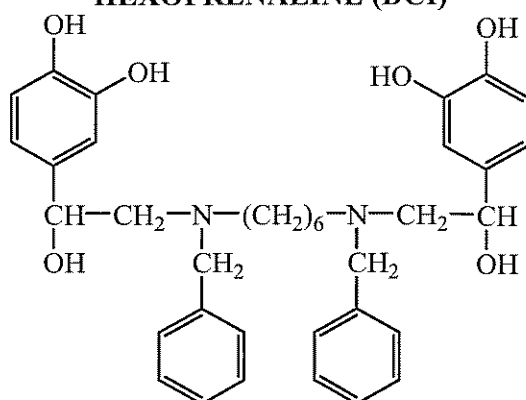
Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, practic insolubilă în eter. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 4 și 5,6 [173]. În terapeutică se mai utilizează *metansulfonatul* de isoetarină – *Isoetharine mesylate*, pulbere cristalină albă, fără miros, foarte solubilă în apă, solubilă în alcool, practic insolubilă în acetonă și eter etilic [167, 173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Isoetarina a fost primul agonist β₂ selectiv utilizat în tratamentul afecțiunilor pulmonare obstructive. Este rezistent la acțiunea MAO dar datorită structurii de catecolamină este un bun substrat pentru COMT. Se indică sub formă de aerosoli în tratamentul bronhospasmului acut [174].

Produse farmaceutice:

- ❖ Bronkometer;
- ❖ Bronkosol;
- ❖ Numotac.

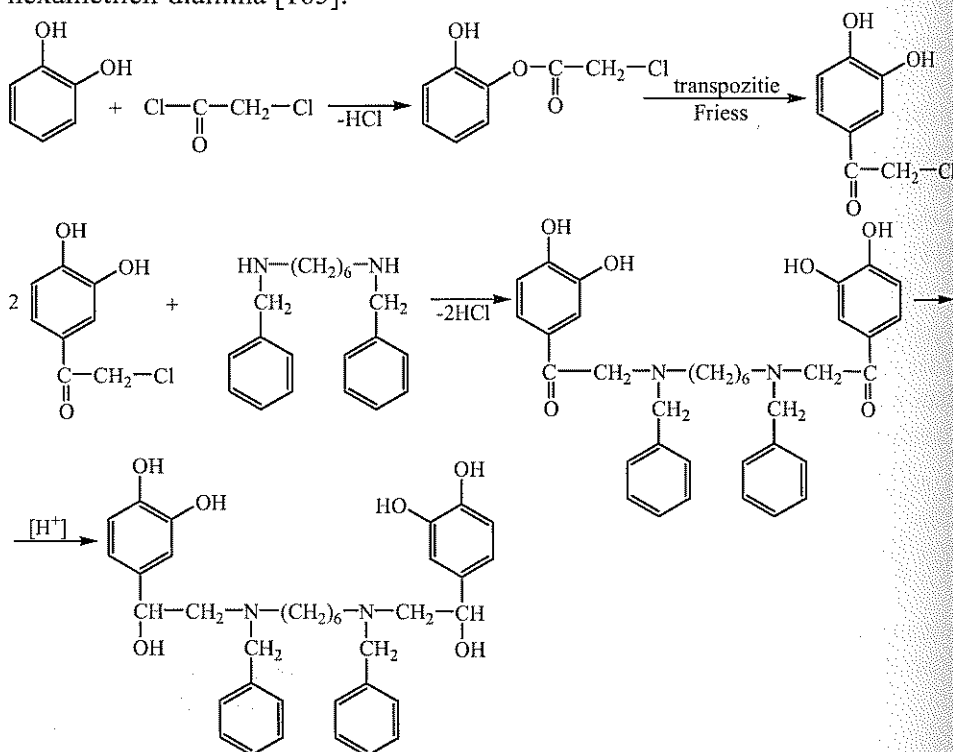
II.1.1.4.12. HEXOPRENALINA HEXOPRENALINE (DCI)



N,N'-bis-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil,N,N'-dibenzil-hexametilen-diamina

Descriere. Hexoprenalina (cristalizată cu $\frac{1}{2}$ H₂O) este o pulbere cristalină, cu p.t. 162-165°C. În terapeutică se utilizează *diclorhidratul* (cristale cu p.t. 197,5-198°C) sau *sulfatul* (cristale cu p.t. 222-228°C) [173].

Sinteză. Hexoprenalina se obține prin metoda *Stoltz* utilizând ca materii prime pirocatehina, clorura acidului monocloracetic și N,N-dibenzil-hexametilen-diamina [165].



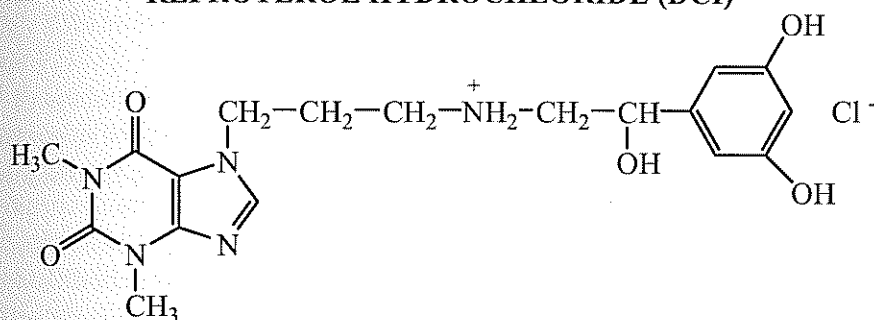
Proprietăți farmacologice. Hexoprenalina este un β_2 adrenomimetic selectiv, cu proprietăți bronhodilatatoare și tocolitice [33, 58, 71].

Indicații terapeutice. Se utilizează în tratamentul astmului bronșic având acțiune de lungă durată și în nașterea prematură. Pentru efectul bronhodilatator se administrează oral 0,5-1 mg de 3 ori/zi sau inhalator 200-400 μ g de 3-4 ori/zi. Ca tocolitic se recomandă 5 mcg diluate în 10 ml glucoză 5% sau ser fiziologic, i.v. lent (1-2 minute); administrarea în perfuzie se poate realiza și prin diluare în fructoză sau soluție Ringer 0,1 mcg/minut [36, 112, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Ipradol: aerosoli 0,2 mg/doză; cp. 0,5 mg; sol. inj. 2,5 mg/ml;
- ❖ Gynipral: cp. 0,5 mg; sol. inj. 10 mcg/2 ml, 25 mcg/5 ml (Nycomed, Austria).

II.1.1.4.13. REPROTEROL REPROTEROL HYDROCHLORIDE (DCI)

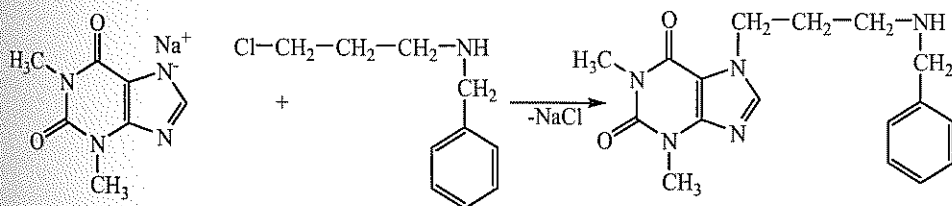


clorhidrat de 7-[3-[(β ,3,5-trihidroxi-fenil-etil)-amino]-propil]-teofilina

Sinonim: W-2946M

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 249-250°C [173].

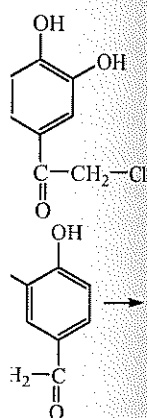
Sinteză. Reproterolul se obține prin tratarea sării de sodiu a teofilinei cu χ -clor-propil-benzil-amina. 7-(N-benzil-amino-propil)-teofilina rezultată se tratează, în continuare, cu 3,5-diacetoxi-brom-acetofenona. Prin hidroliza și reducerea intermediarului rezultat se obține reproterol [30].

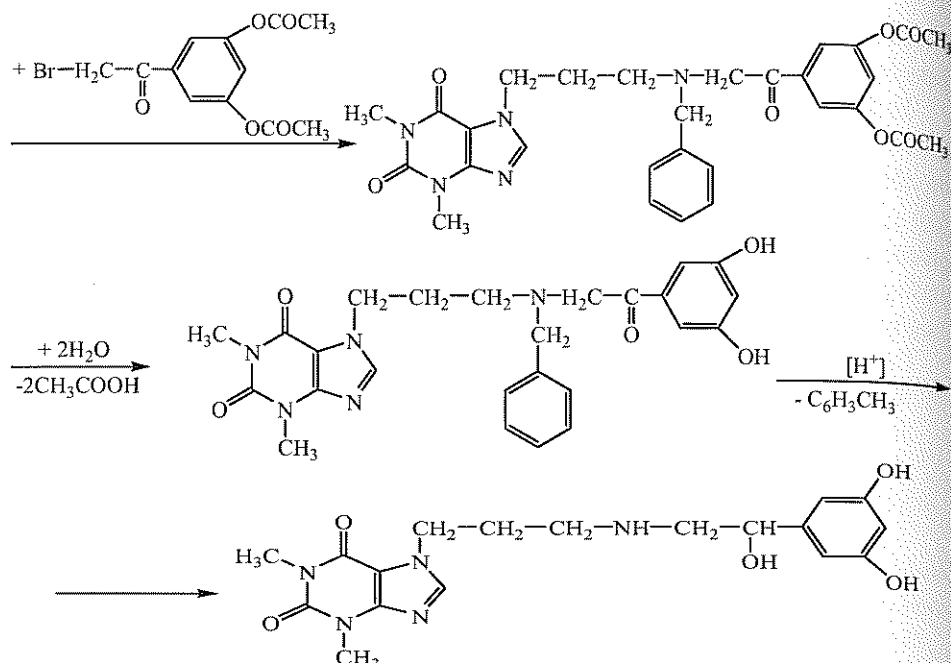


xametilen-

o pulbere
clorhidratul
C) [173].

d ca materii
N-dibenzil-





Proprietăți farmacologice. Reproterolul, în structura căruia se regăsesc un rest de teofilină și unul de orciprenalină, este un β_2 adrenomimetic selectiv, cu proprietăți bronhodilatatoare [87].

Indicații terapeutice. Se indică în tratamentul astmului bronșic fiind un bronhodilatator cu acțiune de lungă durată. La acțiunea bronhodilatatoare concură atât restul de orciprenalină, un β adrenomimetic, cât și teofilina, un inhibitor al PDE, enzimă implicată în hidroliza AMPc celular. Se administrează sub formă de aerosoli, 1-2 pufuri (500 – 1000 μg) la fiecare 3-6 ore, dacă este necesar; oral 10-20 mg de 3 ori/zi sau i.v. lent [87, 146, 170].

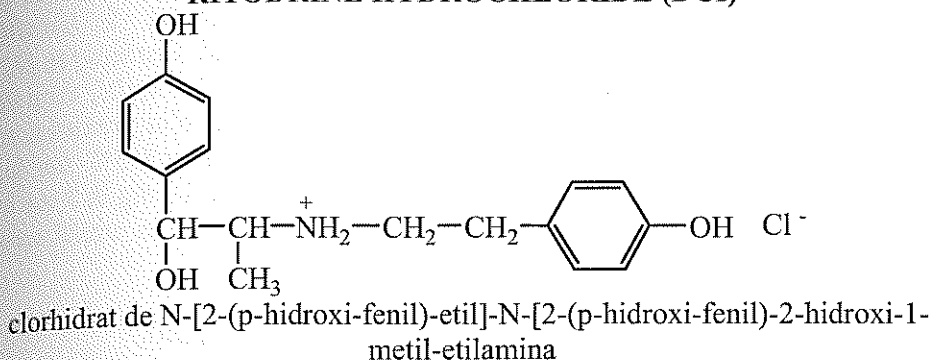
Produse farmaceutice:

- ❖ Bronchospasmin;
- ❖ Bronchodil.

β_2 -adrenomimetice selective la nivel uterin

II.1.1.4.14. RITODRINA

RITODRINE HYDROCHLORIDE (DCI)



Descriere. *Ritodrina* – bază are aspectul unei mase rezinoase cu p.t. 88-90°C. *Clorhidratul de ritodrină* este o substanță cristalină, p.t. 193-195°C (desc.) [173].

Proprietăți farmacologice. *Ritodrina* este un agonist β_2 selectiv, cu proprietăți tocolitice. Efectul inhibitor asupra mușchiului neted uterin este mai puternic decât asupra sistemului cardiovascular, astfel încât efectele cardiovasculare provocate de *Ritodrină* sunt tahicardie ușoară și scăderea presiunii diastolice [33, 58].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca relaxant uterin în iminența de avort. Obișnuit, se administrează i.v. până la depășirea crizei, după care se continuă cu administrarea orală [33, 37, 58].

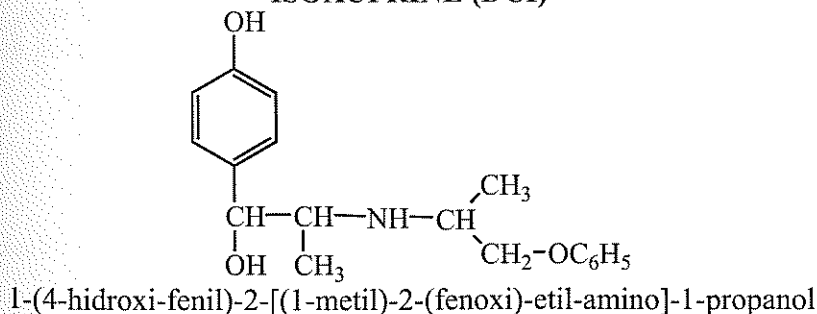
Produse farmaceutice:

❖ Yutopar: sol. inj. 10 mg/ml, 5 ml; cp. 10 mg (Solvay Pharma).

 β_2 -adrenomimetice selective la nivel vascular periferic și uterin

II.1.1.4.15. ISOXUPRINA

ISOXUPRINE (DCI)



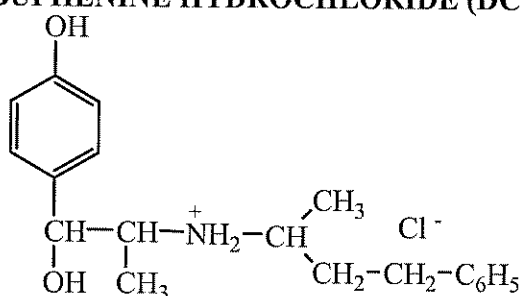
Proprietăți farmacologice. Isoxuprina este un vasodilatator arteriolar și capilar; periferic și cerebral. Este și relaxant uterin prin acțiune beta-adrenomimetică și musculotropă [58, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în insuficiența circulatorie periferică și cerebrală, ateroscleroza arterei centrale a retinei, iminență de travaliu prematur, contracții uterine exagerate în timpul travaliului, dismenoree [27, 33, 58]. Ca vasodilatator se administrează oral 20 mg de 3-4 ori/zi, timp de trei luni, sau i.m. 10 mg de 2-3 ori/zi. În iminența de travaliu prematur, se administrează în perfuzie, i.v., 100 mg în soluție de glucoză 5% sau ser fiziologic. După oprirea contracțiilor, se administrează i.m. 10 mg la 3 ore în primele 24 de ore apoi 10 mg i.m. sau 20 mg oral la 4-8 ore în următoarele 24-48 de ore [36, 37].

Produse farmaceutice:

- ❖ Duvadilan: cp. 20 mg, sol. inj. 5 mg/ml (Solvay, Olanda).

II.1.1.4.16. BUFENINA BUPHENINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 1-(4-hidroxi-fenil)-2-[(1-metil-3-fenil)-propil-amino]-1-propanol

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Bufenina este un β_2 -adrenomimetic cu proprietăți vasodilatatoare periferice și tocolitice. Se indică în afecțiuni vasculare periferice și în insuficiența circulatorie cerebrală, în doză de 3-12 mg, administrată oral, de 3-4 ori/zi, maxim 90 mg/zi [33, 58, 170]. În iminența de avort se administrează în perfuzie i.v. sau oral, cu rol profilactic. Totodată intră în compoziția unor produse farmaceutice indicate în rinite și în congestia nazală [170, 174].

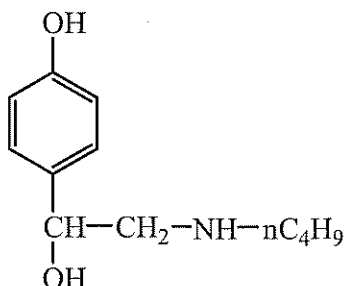
Produse farmaceutice:

- ❖ Dilydrine;
- ❖ Nylidrin: cp. 6 mg;
- ❖ Tocodrine.

β_2 -adrenomimetice selective la nivel vascular periferic

II.1.1.4.17. BAMETAN

BAMETHAN (DCI)



1-(4-hidroxi-fenil)-2-(butil-amino)-1-etanol

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Bametanul este un vasodilatator periferic. Produce hipotensiune arterială, ameliorează randamentul inimii și crește forța de contracție a miocardului. În terapeutică se utilizează sub formă de *sulfat*, *nicotinat* sau *succinat*. Ca urmare a efectului vasodilatator periferic s-a dovedit eficient și în disfuncția erectilă. Se administrează oral și parenteral (i.m.) [58, 170].

Produse farmaceutice:

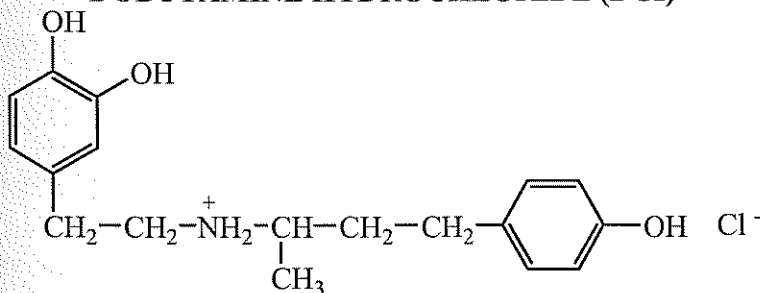
- ❖ Provascul;
- ❖ Vasculat: cp. 12,5 mg;
- ❖ Vasculat depo.

Agoniști β_1 -adrenergici

β_1 -adrenomimetice selective la nivel cardiac

II.1.1.4.18. DOBUTAMINE

DOBUTAMINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de $(\pm)$ -4-[-[3-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-propil-amino]-etil]-pirocatehină

Dobutamina este un analog al dopaminei în care gruparea amino este substituită de radicalul 1-metil-3-(4-hidroxi-fenil)-propil.

Descriere. Pulbere cristalină albă, puțin solubilă în apă și alcool, solubilă în metanol. Se conservă ferit de lumină [169, 170].

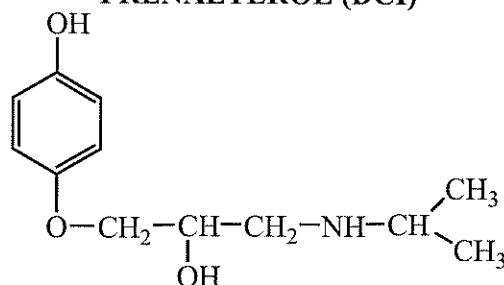
Proprietăți farmacologice. Dobutamina prezintă un atom de carbon asimetric ceea ce determină existența a doi izomeri optici cu proprietăți farmacologice distincte. Izomerul (+) este un puternic agonist al receptorilor β_1 și β_2 , în timp ce izomerul (–) este de 10 ori mai puțin potent. Totodată izomerul (+) este și un potențial agonist al receptorilor α_1 , dar nu acționează ca agonist al receptorilor dopaminergici [47, 58].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca stimulent cardiac în insuficiența cardiacă congestivă, infarct de miocard, chirurgia cardiacă, șoc septic și cardiogen, efecte explicate atât prin acțiune asupra receptorilor β_1 cât și α_1 . Este metabolizată de COMT dar este rezistentă la MAO. Se administrează în perfuzie i.v., prin diluarea conținutului unei fiole (250 mg) în soluție de glucoză 5% sau ser fiziologic [27, 37].

Produse farmaceutice:

- ❖ Dobutamin Giulini: pulb. inj. 250 mg (Solvay, Germania);
- ❖ Dobutrex: flac. inj. cu 250 mg/20 ml (Lilly, SUA).

II.1.1.4.19. PRENALTEROL PRENALTEROL (DCI)



4-[(2S)-2-hidroxi-3-[(1-metil-etil)-amino]-propoxi]-fenol

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 127-128°C (din acetat de etil) [173].

Proprietăți farmacologice/ Indicații terapeutice. Prenalterolul este un agonist β_1 adrenergic selectiv, cu efect inotrop pozitiv evident și slab efect tahicardic. Se indică în insuficiența cardiacă congestivă, infarct de miocard, chirurgia cardiacă, șoc septic și cardiogen [27, 72, 145, 170].

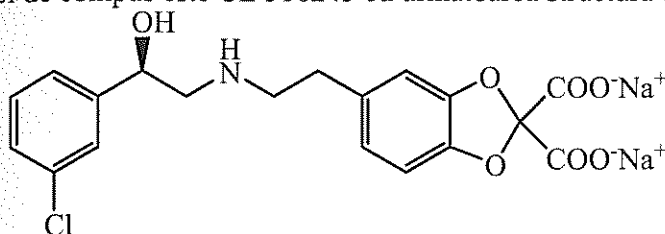
Produse farmaceutice:

- ❖ Hyprenan.

Agoniști β_3 adrenergici

Agoniștii β_3 adrenergici sunt derivați de fenil-etanol-amină, în care nucleul aromatic este substituit cu un radical halogen. Datorită stimulării receptorilor β_3 implicați în lipoliză, acești compuși sunt potențiale medicamente în tratamentul obezității și a diabetului non-insulinodependent [33, 58].

Un astfel de compus este CL 316243 cu următoarea structură chimică:



II.1.2. Simpatomimetice indirecte (Neurosimpatomimetice)

Simpatomimeticele cu acțiune indirectă acționează prin eliberarea noradrenalinei endogene.

În funcție de mecanismul intim de acțiune asupra metabolismului neuromediatorului, neurosimpatomimeticele se clasifică în [12, 27]:

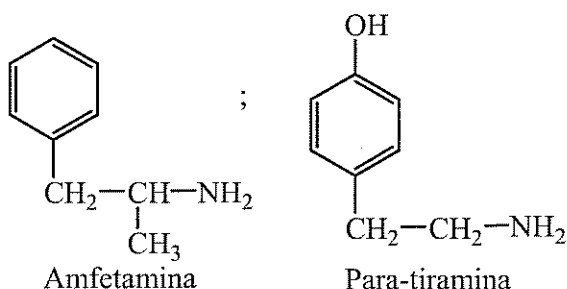
- ✓ Neurosimpatomimetice de tip *amfetamină* – pătrund în terminațiile adrenergice și deplasează noradrenalina, favorizând eliberarea sa în fanta sinaptică;
- ✓ Neurosimpatomimetice de tip *cocaină* – inhibă recaptarea noradrenalinei din fanta sinaptică ce are drept consecință creșterea concentrației mediatorului în fantă.

Din punct de vedere structural simpatomimeticele indirecte sunt derivați de feniletilamină [33].

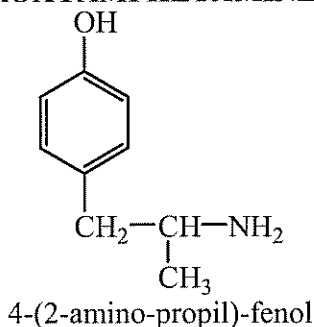
Relații structură chimică-acțiune farmacologică [33, 58]:

- ✓ prezența restului de pirocatehină crește activitatea feniletilaminelor cu acțiune indirectă. Cu toate acestea medicamentele utilizate în terapeutică nu sunt derivați de pirocatehină;
- ✓ spre deosebire de compușii cu acțiune directă, prezența unei grupări β -hidroxil scade activitatea;
- ✓ prezența unei grupări α -metil crește eficiența feniletilaminelor cu acțiune indirectă;
- ✓ prezența unei grupări amino-terțiare reduce eficiența simpatomimeticelelor indirecte.

Prototipul simpatomimeticelor cu acțiune indirectă este *amfetamina* și *p-tiramina*, compuși cu importante efecte asupra SNC (au fost studiate la cap. - *Stimulante ale SNC*).



II.1.2.1. HIDROXIAMFETAMINA HYDROXYAMPHETAMINE (DCI)



Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 125-126°C, solubilă în apă, alcool, cloroform și acetat de etil. În terapeutică se utilizează sub formă de săruri: *iodură* (cristale prismatice, p.t. 155°C), *clorhidrat* (cristale cu p.t. 171-172°C) sau *bromhidrat*, săruri solubile în apă, alcool și acetonă [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Hidroxiamfetamina, derivatul α -metilat al p-tiraminei, este un simpatomimetic indirect, cu efecte similare efedrinei dar cu efecte reduse sau absente de stimulare a SNC [33].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca vasopresor în afecțiuni cardiovasculare, ca midriatic în examinările oftalmologice sau în chirurgia oculară. Pentru intensificarea efectului midriatic deseori se utilizează în asociere cu agenți blocați colinergici, de tipul atropinei [33, 170].

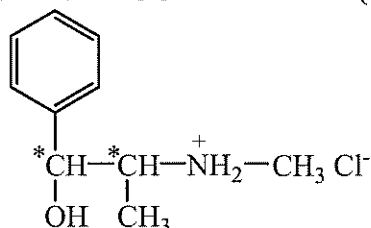
Produse farmaceutice:

❖ Paredrine: soluție oftalmică 1%.

II.1.3. Simpatomimetice mixte

Din punct de vedere structural simpatomimeticele mixte sunt derivați de fenil-etil-amină, care în general, nu prezintă pe nucleul aromatic nici o grupare hidroxil dar păstrează gruparea β -hidroxil din catena laterală, ceea ce explică stimularea receptorilor α și β adrenergici cât și stimularea eliberării acumulării NA în fanta sinaptică.

II.1.3.1. CLORHIDRAT DE EFEDRINĂ EPHEDRINI HYDROCHLORIDUM (FR X, DCI)



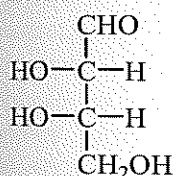
clorhidrat de 1-fenil-2-metil-amino-1-propanol

Efedrina este un alcaloid extras din specii de *Ephedra*, fam. *Gnetaceae*.

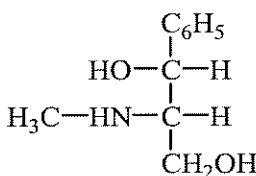
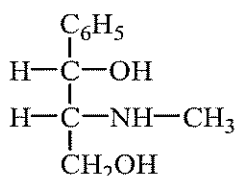
Descriere. Clorhidratul de efedrină se prezintă ca o pulbere cristalină albă, sau cristale incolor, fără miros, cu gust amar, p.t. 217-220°C. Este ușor solubil în apă, solubil în alcool, foarte greu solubil în cloroform, practic insolubil în eter [167, 169]. Prezintă doi atomi de carbon asimetrici, ceea ce determină existența a două perechi de izomeri optici (patru enantiomeri):

D,L – efedrina, seria „eritro”

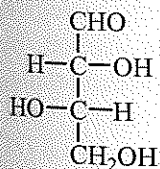
D,L – pseudoefedrina, seria „treo”



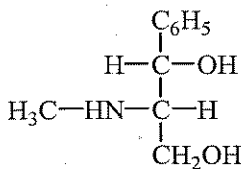
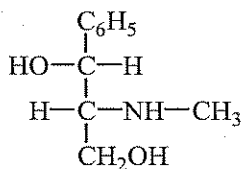
eritroza



D,L-efedrina
seria "eritro"



treoza



D,L-pseudoefedrina
seria "treo"

amina și p-
iate la cap. -

apă, alcool,
ă de săruri:
171-172°C)

netilat al p-
rinei dar cu

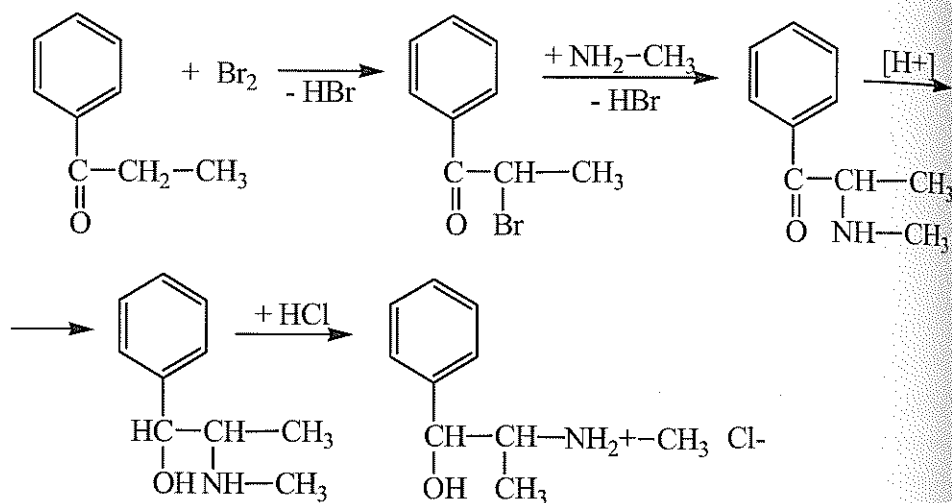
1 afecțiuni
în chirurgia
tilizează în

Dintre izomerii efedrinei izomerul *levogir* este mai activ decât amestecul *racemic*, având o lipofilie crescută.

Efedrina este incompatibilă cu iodul, iodurile, sărurile de argint și sărurile de zinc. Se conservă ferit de lumină, la *Separanda* [27, 173].

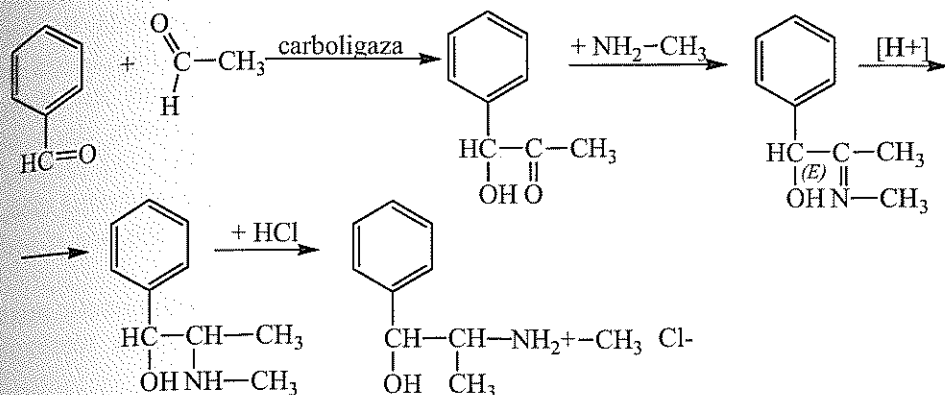
Efedrina se poate obține prin extracție, sinteză și biosinteză.

Sinteza efedrinei utilizează ca materie primă propiofenona, care într-o primă etapă se bromurează la α -brom-propiofenonă. În continuare, prin tratare cu metil-amină urmată de reducerea catalitică a grupării cetonice până la alcool secundar rezultă efedrina. Clorhidratul se obține prin tratarea efedrinei bază cu acid clorhidric [165].



Prin sinteză se obține un amestec de efedrină și pseudoefedrină. Separarea celor două amestecuri racemice se realizează pe baza solubilității diferite în cloroform. Clorhidratul de pseudoefedrină este de aproximativ 50 de ori mai solubil în cloroform comparativ cu clorhidratul de efedrină. Din efedrina racemică, separarea izomerului *levogir* se realizează prin metoda diastereoizomerilor, ce constă în tratarea amestecului racemic cu acid dextro-tartric și separarea sărurilor rezultate pe baza diferenței de solubilitate [172].

Biosinteza efedrinei prezintă avantajul obținerii directe a izomerului *levogir*, și pornește de la levo-fenil-acetil-metanol, obținut pe cale biologică prin adăugarea de benzaldehidă unei soluții de hidrați de carbon în fermentație. Are loc condensarea aciloinică a benzaldehidei cu acetaldehida, obținută la rândul ei, în urma procesului de fermentație, reacția fiind catalizată de carboligaza din drojdia de bere. Prin hidrogenarea catalitică (Pt sau Al) a levo-fenil-acetil-metanolului, în prezența metilaminei, se obține direct izomerul *levogir* [165].



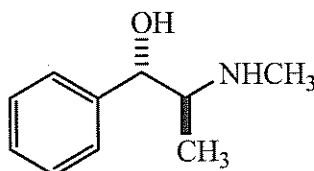
Proprietăți farmacologice. Efedrina este un adrenomimetic neselectiv α și β , cu efecte adrenergice de tip α_1 , α_2 , β_1 și β_2 . Totodată este și un neurosimpatomimetic prin favorizarea acumulării noradrenalinei în fanta sinaptică. Prezintă proprietăți farmacologice similare adrenalinei, deosebindu-se de aceasta prin durata de acțiune mai mare și prin efectele de stimulare a SNC mai puternice. Produce vasoconstricție generală și locală (receptori α_1), stimulare cardiacă (receptori β_1), bronhodilatație (receptori β_2), midriază (receptori α_1), stimularea SNC [33, 78, 81].

Indicații terapeutice. Efedrina și sărurile sale sunt utilizate oral, intravenos, intramuscular sau local într-o serie de afecțiuni ca: hipotensiune cronică și posturală, rinite, afecțiuni alergice, bloc cardiac (sindrom Adams-Stokes), astm bronșic. Se mai poate indica în oftalmologie (midriatic), supradozare cu inhibitoare ale SNC și narcolepsie. Se administrează oral 50 mg de 2-3 ori pe zi; s.c. 10 mg sau 50 mg o dată [27, 36].

Produse farmaceutice:

- ❖ Efedrina: cp. 50 mg, sol. inj. 1%, 5% (Sicomed, România);
- ❖ Efedrina: cp. 50 mg (Arena Grup, Armedica, România).

II.1.3.2. PSEUDOEFEDRINA PSEUDOEPHEDRINE (DCI)



(1S,2S)-2-metilamino-1-fenil-1-propanol

Pseudoefedrina este diastereoizomerul (S,S) al efedrinei.

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 118-118,7°C, puțin solubilă în apă, foarte solubilă în soluții de hidroxizi alcalini și eter etilic [173]. Sub formă de clorhidrat – *Pseudoephedrine hydrochloride*, se prezintă sub formă de cristale aciculare, p.t. 182,5-183,5°C, foarte solubile în cloroform, etanol și apă; pH-ul soluției apoase 5% este cuprins între 4,6 și 6 [170, 173]. Sulfatul de pseudoefedrină – *Pseudoephedrine sulfate*, este o pulbere cristalină albă, fără miros, foarte solubilă în alcool și apă; soluția apoasă 5% are pH-ul cuprins între 5 și 6,5 [170].

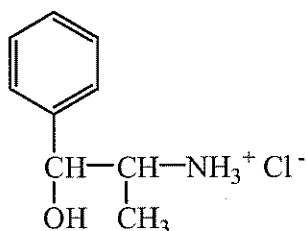
Proprietăți farmacologice. Pseudoefedrina este un simpatomimetic mixt cu acțiune similară efedrinei dar cu efecte mai reduse asupra tensiunii arteriale și asupra SNC [121, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca vasoconstrictor nazal. Are efecte favorabile și în incontinența urinară. Se administrează oral în doze de 60 mg de 3-4 ori/zi, pentru adulți. Pentru copii în vârstă de 2-5 ani se indică 15 mg de 3 ori/zi, iar pentru cei în vârstă de 6-12 ani doza recomandată este de 30 mg de 3 ori/zi [27, 37].

Produse farmaceutice:

- ❖ Pseudoefedrine: cp. 30 mg (Leiner Healt Product, SUA);
- ❖ Sudafed: cp. 60 mg (Glaxo Wellcome, Anglia);
- ❖ Advil: dj. (pseudoefedrină 30 mg, ibuprofen 220 mg) (Lederle, Austria);
- ❖ Modafen: cp. film. (pseudoefedrină 30 mg, ibuprofen 200 mg) (Leciva, Cehia);
- ❖ Nurofen răceală și gripă: cp. film. (pseudoefedrină 30 mg, ibuprofen 200 mg) (Boots, Anglia);
- ❖ Humex răceală și gripă: cp. (clorhidrat de pseudoefedrină 60 mg, paracetamol 500 mg); (Lab. Uργο, Franța);
- ❖ Paracetamol sinus: cp. (clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg, clorfeniramin maleat 3 mg, paracetamol 500 mg) (Europharm, Brașov, România);
- ❖ Rinoalersin: cp. (clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg, clorfeniramin maleat 3 mg, paracetamol 500 mg) (Pharmex Rom. Ind, România);
- ❖ Rionoalersin forte: cp. (clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg, clorfeniramin maleat 2 mg, paracetamol 500 mg, dextrometorfan bromhidrat 15 mg) (Pharmex Rom. Ind, România);

II.1.2.3. FENILPROPANOLAMINA PHENYLPROPANOLAMINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de (1RS,2SR)-1-fenil-2- amino-1-propanol

Sinonim: Norefedrina

Descriere. Pulbere cristalină albă, cu miros slab aromatic, p.t. 190-194°C, foarte solubilă în apă (1:1,1) și alcool (1:7,4), practic insolubilă în eter, cloroform și benzen. Soluția apoasă 3% are pH-ul cuprins între 4,2 și 5,5. Se conservă ferit de lumină și în vase bine închise [170, 173].

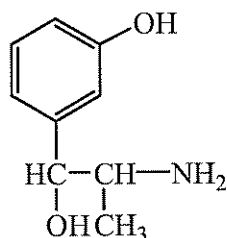
Proprietăți farmacologice. Fenilpropanolamina are o structură similară efedrinei, dar spre deosebire de aceasta este o amină primară. Această modificare are drept consecință o ușoară creștere a acțiunii vasopresoare și scăderea toxicității și a acțiunii de stimulare a SNC. Durata de acțiune este mai mare decât a efedrinei și este stabilă la administrare orală [33, 67, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează, ca decongestionant nazal, în locul efedrinei, în doză de 25 mg de 3 ori/zi, maxim 150 mg/zi, administrată oral. Fenilpropanolamina se mai poate indica și în controlul incontinenței urinare cât și pentru suprimarea apetitului (proprietăți anorexigene); suprimare eficientă în controlul obezității [33, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Kontexin;
- ❖ Penylldrine;
- ❖ Rinexin.

II.1.2.4. METARAMINOL METHARAMINOL TARTRATE (DCI)



1-(3-hidroxi-fenil)-2- amino-1-propanol

Sinonim: Hidroxinorefedrina, Metadrina

Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, p.t. 176-177°C, foarte solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, practic insolubilă în cloroform și eter etilic. Soluția apoasă 5% are pH-ul cuprins între 3,2 și 3,5 [170, 173]. În terapeutică metaraminolul se mai utilizează sub formă de *clorhidrat* (cristale higroscopice, foarte solubile în apă) și *oxalat – dihidratat* (cristale, p.t. 190°C, solubile în apă) [172, 173].

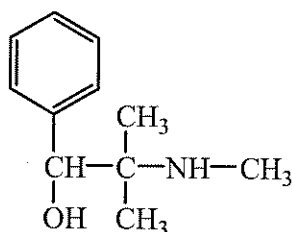
Proprietăți farmacologice. Metaraminolul este un simpatomimetic mixt, cu acțiune predominantă asupra receptorilor α și β adrenergici. Are efect inotrop pozitiv și acționează ca vasoconstrictor periferic, ceea ce are drept rezultat creșterea debitului cardiac, creșterea rezistenței periferice și a presiunii sanguine [170]. Acțiunea vasoconstrictoare este mai slabă decât a adrenalinei dar de mai lungă durată (de 2-5 ori) [174].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca vasopresor în tratamentul și profilaxia stării de hipotensiune ce apare în anestezia spinală și în stări de șoc. Doza recomandată este de 15 mg - 100 mg (metaraminol bază), administrată în perfuzie (diluată în glucoză 5% sau ser fiziologic 0,9%), doza fiind adaptată răspunsului terapeutic. În urgențe, administrarea în perfuzie este precedată de administrarea i.v. a 0,5-5 mg metaraminol - bază. În scop profilactic se administrează s.c. sau i.m. în doză de 2-10 mg [170].

Produse farmaceutice:

❖ Aramine.

II.1.2.5. MEFENTERMINA MEPHENTERMINE (DCI)



N, α , α -trimetil-fenil-etil-amina

Descriere. Lichid, cu miros caracteristic, p.f._{7mm} 82-83°C, foarte solubil în soluții alcaline, solubil în eter etilic, practic insolubil în apă. Sub formă de *sulfat (dihidratat)* – *Mephentermine sulfate*, se prezintă ca o pulbere cristalină, p.t. 215-217°C, foarte solubilă în apă (1:20), solubilă în alcool etilic (1:120), practic insolubilă în cloroform; pH-ul soluției apoase este aproximativ 6 [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Mefentermina este un simpatomimetic mixt, cu acțiune indirectă asupra receptorilor α și β adrenergici. Are efect inotrop pozitiv și este un slab stimulent al SNC. După administrare i.m. efectul se instalează după 5-10 minute și se menține aproximativ 4 ore [33, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca vasopresor în tratamentul și profilaxia stării de hipotensiune ce poate apare în anestezia spinală sau în alte situații, în doză de 45 mg i.v. lent sau 15-30 mg i.m. [33, 170].

Produse farmaceutice:

❖ Wyamine.

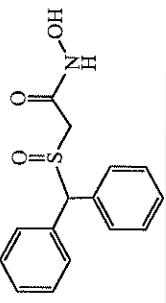
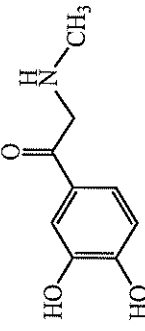
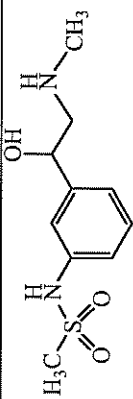
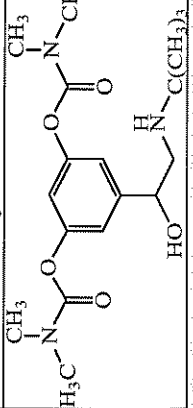
7°C, foarte
form și eter
'0, 173]. În
rat (cristale
, p.t. 190°C,

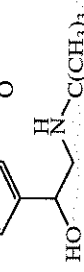
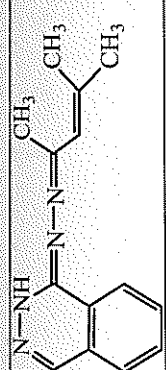
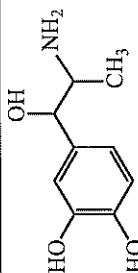
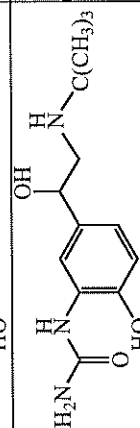
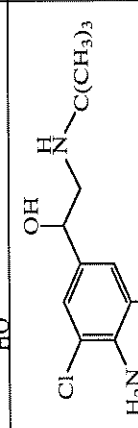
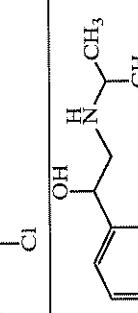
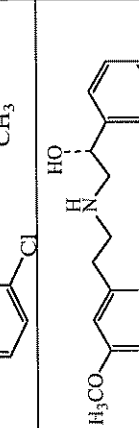
metic mixt,
. Are efect
e are drept
ferice și a
abă decât a

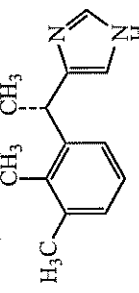
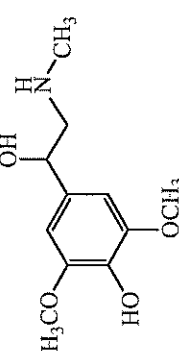
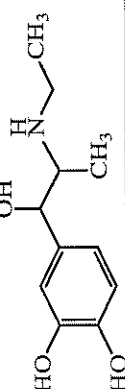
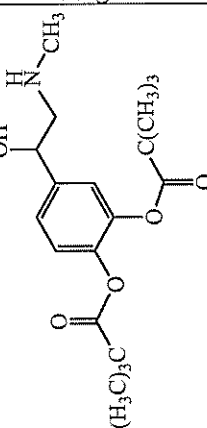
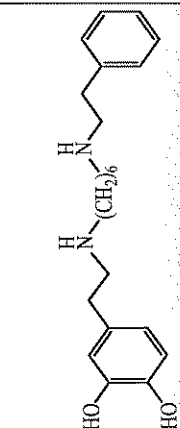
tamentul și
stări de șoc.
administrată
doza fiind
erfuzie este
ză. În scop

arte solubil
ib formă de
o pulbere
alcool etilic
poase este

Tabel V. Simpatomimetice [33, 58, 170, 172, 173, 174].

DCL/Sinonim	Structură chimică	Denumire chimică	Proprietăți fizico-chimice	Acțiune/Indicații	Produce farmaceutice
Adrafinil / CRL - 40028		2-[(difenilmetil)-sulfonil]-N-hidroxiacetamida	cristale, p.t. 159-160°C (acetat de etil-izopropanol)	Agonist α_1 adrenergic, stimulent central / îmbunătățirea funcției psihice la pacienții vârstnici, 600 mg-1,2 g/zi, oral	Olmifon
Adrenalone (clorhidrat)		1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-metil-amino-1-etanona	baza: cristale, p.t. 235-236°C (desc.), puțin solubile în apă și eter; clorhidrat: cristale, p.t. 243°C, foarte solubile în apă și alcool; insolubile în eter. Soluția apoasă are pH neutru	Agonist α adrenergic / hemostatic local și vasoconstrictor. În asociere cu adrenalina se poate utiliza în tratamentul glaucomului	Stryphon Stryphnasal
Amidephrine (metansulfonat)		N-[3-[1-hidroxi-2-(metilamino)-etil]-fenil]-metan-sulfonamida	baza: cristale, p.t. 159-161°C; metansulfonat: cristale, p.t. 207-209°C (alcool)	Agonist α_1 adrenergic / vasoconstrictor și decongestionant nazal	Fentrol
Bambuterol (clorhidrat) / KWD - 2183		1-[bis(3',5'-N,N-dimetilcarbamoil-oxi)-fenil]-N-terț-butil-aminoetanol	cristale albe, foarte solubile în apă, solubile în alcool	Pro-drug al terbutalinei (agonist β_2 adrenergic) / bronhodilatator	Bambec

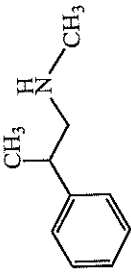
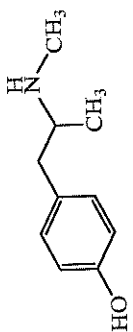
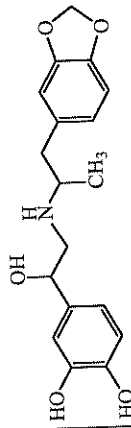
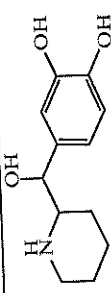
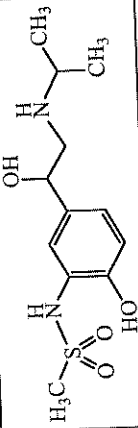
KWD - 2183		(oxi)-fenil-N-terbutil-aminoetanol	solubile în apă, solubile în alcool	(agonist β_2 adrenergic) / bronhodilatator	Bambec
Budralazine / DJ - 1461, Buterazine		4-metil-3-penten-2-on-(1-flazazini)-hidrazona	cristale, p.t. 132-133° (eter izopropilic)	Agonist α adrenergic / antihipertensiv	
Carbadrine		1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-2-metil-2-amino-1-etanol		Agonist α adrenergic, vasoconstrictor / stări hipotensive	
Carbuterol (clorhidrat)		[5-[2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil]-urea	baza: cristale, p.t. 174-176°C; clorhidrat: cristale, p.t. 205-207°C (desc.)	Agonist β adrenergic / bronhodilatator	Bronsecur Pirem
Clenbuterol (clorhidrat) / NAB-365		4-amino-3,5-dicloro- α -[[[(1,1-dimetiletil)amino]metil]benzmetanol	cristale, p.t. 174-175,5°C (izopropanol), foarte solubile în apă, metanol, alcool; puțin solubile în cloroform; insolubile în benzen	Agonist β_2 adrenergic / bronhodilatator, oral 20 μ g de 2 ori/zi, maxim 40 μ g de 2 ori/zi sau inhalator 20 μ g de 3 ori/zi	Spiropent Ventolase Broncodil
Clorprenaline (clorhidrat monohidratat) / Isoprofenamine		1-(o-clorfenil)-2-izopropilamino-etanol	cristale, p.t. 163-164°C	Agonist β adrenergic / bronhodilatator	Broncon Clopinerin Restanolon
Denopamine (clorhidrat) / TA-064		(-)-(R)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(3,4-dimetoxi-fenil-etil-amino)-etanol	cristale, p.t. 138-139,5°C (izopropanol)	Agonist β_1 adrenergic, cardiotonic / insuficiența cardiacă, 15-30 mg/zi, oral, în 3 prize	Kalgut Carguto

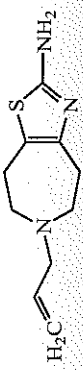
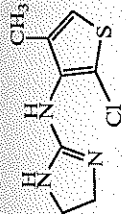
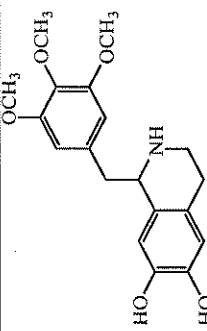
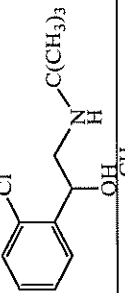
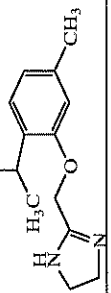
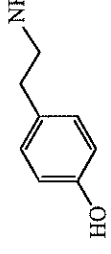
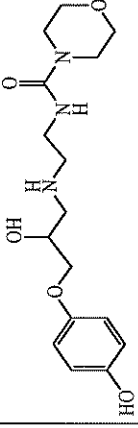
Dexmedetomidine (clorhidrat) / d-Medetomidine, MPV-1440		4-[(1S)-1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1H-imidazol	cristale, p.t. 156,5-157,5°C, solubile în apă. pH-ul soluției 1%; 4,3	Agonist α_2 adrenergic / sedativ, analgezic	Precedex
Dimetofrine (clorhidrat)		1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenil)-2-(metil-amino)-etanol	cristale, p.t. 171-173°C	Agonist α_1 adrenergic / stări hipotensive, 300-400 mg/zi, oral, i.m. sau perfuzie i.v.	Pressamina
Dioxethedrine (clorhidrat)		2-(etil-amino)-1-(3',4'-dihidroxi-fenil)-1-propanol	cristale, p.t. 212-214°C (metanol+eter)	Agonist β adrenergic / bronhodilatator	Quintopan
Dipivefrin / Dipivalyl epinephrine, DPE		1-(3',4'-dipivaloil-oxi-fenil)-2-(metil-amino)-1-etanol	baza: cristale, p.t. 146-147°C (eter etilic); clorhidrat: cristale, 158-159°C (acetat de etil), solubile în apă și metanol	Pro-drug al Epinefrinei / reducerea presiunii intraoculare la pacienții cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară (soluție oft. 1%)	Diopine Diphenin Propine
Dopexamine (diclorhidrat, dibromhidrat) / FPL-60278		4-[2-[[6-fenil-etil-amino)-hexil]-amino]-etil]-pirocatehina	dibromhidrat: cristale, p.t. 227-228°C (alcool)	Simpatomimetic cu acțiune directă și indirectă: agonist pe receptorii β_2 adrenergici și dopaminici periferici; inhibă recaptarea NA / cardiotonic, 400-800 μ g/ml în glucoză 5% sau ser fiziologic 0,9%, perfuzie i.v.	Dopacard

dibromhidrat) / FPL-60278			amino]-etil]- pirocatechina	p.t. 227-228°C (alcooli)	inhibă recaptarea NA / cardiotonic, 400-800 µg/ml în glucoză 5% sau ser fiziologic 0,9%, perfuzie i.v.	Dopacard
Ecabapideb/ Ecabamide, DQ-2511			3-[[2-[[2-(3,4- dimetoxi- fenil)etil]amino]- 2-oxoetil]amino]- N-metil- benzamida	cristale prismatice, p.t. 133-134,5°C (recrist. din metanol abs.), foarte solubile în apă (1:5,31)	Agonist α, adrenergic, reduce secreția gastrică stimulată vagal / antiulceros	
Etafedrine (clorhidrat) / l-N- ethylphedrine			2-metil-etil-amino- 1-fenil-1-propanol	cristale, p.t. 183-184°C (acetona + alcool), foarte solubile în apă (1:1,5) și alcool (1:8)	Agonist β adrenergic / bronhodilatator	Novedrin Menetyl Nethamine
Ethylnor- epinephrine (clorhidrat) / Ethyl- noradrenaline			1-(3',4'-dihidroxi- fenil)-2-amino-1- butanol	cristale, p.t. 199-200°C, solubile în apă	Agonist β adrenergic / bronhodilatator	Bronkephrine
Fenoxazoline (clorhidrat)			2-(o-izopropil- fenoxi-metil)-2- imidazolina	cristale, p.t. 174°C, solubile în apă și alcool	Agonist α adrenergic / vasoconstrictor și decongestionant nazal, spray nazal 0,03% sau 0,1%	Aturgyl Snup Bisolspray
Ibopamine (clorhidrat) / N- methyl-dopamine- diisobutyric ester, SB-7505			4-[2-(metil- amino)-etil]-o- fenilen-diisobutiral	cristale, p.t. 132°C (acetat de etil)	Agonist α și β adrenergic cu activitate dopaminergică / cardiotonic, în insuficiența cardiacă, 100-200 mg, de 3 ori/zi, oral, (+diuretic); midriatic-sol. oft. 2%	Inopamil Scandine Trazyl
Indanazoline (clorhidrat) / E-VA-16			N-(2-imidazolin-2- il)-N-(4-indanil)- amina	baza: cristale, p.t. 109- 113°C (eter de petrol); clorhidrat: cristale, p.t. 182-184°C (izopropanol)	Agonist α adrenergic / vasoconstrictor și decongestionant nazal, spray nazal 0,1%	Fariol

Isometheptene (clorhidrat)		N,6-dimetil-5-hepten-2-amina	lichid uleios, incolor, p.f. 176-178°C; practic insolubil în apă, foarte solubil în soluții alcaline, eter, acetona, clorform; clorhidrat: cristale, higroscopice, p.t. 68-69°C, solubile în apă	Simpatomimetic indirect, vasoconstrictor/ migrene - 130 mg/zi, maxim 325 mg în 12 ore; spasme ale musculaturii netede 75 - 100 mg de 3-4 ori/zi, oral	Octin Octanil
Mabuterol (clorhidrat) / Ambuterol		1-(4'-amino-3'-cloro-5'-trifluorometil-fenil)-2-terț-butilamino-etanol	cristale, p.t. 205-206°C (acetat de etil-eter etilic), puțin solubile în apă	Agonist β ₂ adrenergic, activ la administrare orală / bronhodilatator, antiastmatic	
Medetomidine (clorhidrat) / MPV-785		4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1H-imidazol	cristale, solubile în apă	Agonist α ₂ adrenergic / sedativ, analgezic	Domitor
Methoxyphenamine (clorhidrat)		o-metoxi-N,α-dimetil-fenil-etil-amina	baza: lichid uleios, p.f. 97-99°C; clorhidrat: cristale, p.t. 129-131°C (eter-alcool), foarte solubile în apă, alcool și cloroform	Agonist β adrenergic / bronhodilatator	Proasma Orthoxine
Midodrine (clorhidrat)		2-amino-N-[2,5-dimetoxifenil]-2-hidroxi-etil-acetamida	cristale, p.t. 192-193°C	Agonist α adrenergic, vasoconstrictor periferic / stări de hipotensiune, 2,5mg de 2 ori/zi, oral, maxim 10 mg/zi, incontinența urinară 2,5-5 mg de 2-3 ori/zi	Amatine Gutron Hipertan

Midodrine (clorhidrat)		2-amino-N-[2,5-dimetoxifenil]-2-hidroxitetil]-acetamida	cristale, p.t. 192-193°C	vasoconstrictor periferic / stări de hipotensiune, 2,5mg de 2 ori/zi, oral, maxim 10 mg/zi; incontinență urinară 2,5-5 mg de 2-3 ori/zi	Amatine Gutron Hipertan
Mivazerol (clorhidrat) / UCB -22073		2-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il-metil)-benzamida	baza: cristale, p.t. 197,6°C; clorhidrat: cristale, p.t. 287,8°C	Agonist α , adrenergic / prevenirea complicațiilor cardiace, postoperator, la pacienți cu ischemie miocardică	
Modafinil / CEP-1538		2-[(difenil-metil)-sulfonil]acetamida	cristale, p.t. 164-166°C (metanol)	Agonist α , adrenergic, stimulent al SNC / sindrom narcoleptic, 200-400 mg/zi în două prize, oral, dimineața și la prânz	Provigil Modasomil Alertec
Norfenefrine (clorhidrat) / m-Norsynephrene, WV-569		1-(m-hidroxi-fenil)-2-amino-etanol	cristale, p.t. 159-160°C, foarte solubile în apă	Agonist α adrenergic, vasoconstrictor / stări de hipotensiune, 15 mg de 3 ori/zi, oral	Novadral Energona Esbuphon
Octodrine (clorhidrat, sulfat, fosfat) / SKF-51		6-metil-2-heptamina	baza: lichid vâcos, cu miros caracteristic, p.f. 154-156°C; clorhidrat, sulfat: cristale, solubile în apă	Agonist α adrenergic / stări hipotensive (camșilat) în combinație cu norfenefrina; decongestionant nazal (fosfat)	Ambredin Vaporpac Ordinal forte
Octopamine (clorhidrat) / Norsynpatol, Norsynephrene, WV-569		1-(p-hidroxi-fenil)-2-amino-etanol	cristale, p.t. 170°C (desc.), foarte solubile în apă	Agonist α adrenergic / stări hipotensive	Epipenor Norden Norfen
Oxyfedrine (clorhidrat) / D-563		3-[[[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]-amino]-1-(3-metoxifenil)-1-propanona	cristale, p.t. 192-194°C (metanol)	Agonist parțial β adrenergic, cu efecte vasodilatatoare coronariene și inotrop pozitive / angina pectorală și infarct de miocard, 8-24 mg	Ildamen Myofedrin Modacor

				de 3 ori/zi, oral	
Phenylpropyl- methylamine (clorhidrat) / Phenpromethamine		d,l-N-metil-2- fenil-propilamina	baza: lichid volatil, puțin solubil în apă, foarte solubil în alcool, eter, benzen; clorhidrat: cristale, 144-148°C	Agonist α adrenergic	Vonedrine
Pholedrine (sulfat) /Sympropanium		p-hidroxi-N, α - dimetil-fenil- etilamina	cristale, p.t. 162-163°C (metanol), cu gust arzător, puțin solubile în apă, solubile în alcool, eter; sulfat: cristale, p.t. 320-323°C (desc.), solubile în apă	Agonist α adrenergic / stări de hipotensive	Veritol Paredrinol Adyston
Protokylol (clorhidrat)		α -(3,4-dihidroxi- fenil)- β -[2-(3,4- metilendioxi-fenil)- izopropilamino]- etanol	cristale, p.t. 126-127°C (izopropanol), solubile în apă	Agonist β adrenergic/ bronhodilatator	Caytine Vantaire
Rimiterol (bromhidrat) / WG - 253		eritro-3,4- dihidroxi-fenil-2- piperidinil- carbinol	cristale, p.t. 220°C (desc.)	Agonist β_2 adrenergic/ bronhodilatator, 1-3 pufuri (200-600 μ g)	Pulmadil Asmaten
Soterenol		N-[2-hidroxi-5-[1- hidroxi-2-[(1- metiletil)-amino]- etil]-metan- sulfonamida	cristale, p.t. 195- 196,5°C (metanol + eter izopropilic)	Agonist β adrenergic/ bronhodilatator	Dungan
Talipexole (diclorhidrat) / B-HT-920		5,6,7,8-tetrahidro- 6-(2-propenil)-4H- tiazolol[4,5-d]- azepin-2-amina	cristale, p.t. 245°C (desc.)	Agonist α_2 adrenergic și dopaminic D ₂ / antiparkinsonian	Domin

Talipexole (clorhidrat) / B-HT-920		5,6,7,8-tetrahydro- 6-(2-propenil)-4H- thiazolo[4,5-d]- azepin-2-amina	cristale, p.t. 245°C (desc.)	Agonist α_2 adrenergic și dopaminic D_2 / antiparkinsonian	Domin
Tiamenidine (clorhidrat) / HOE-440		2-[(2-cloro-4- metil-3-tienil)- amino]-2- imidazolina	baza: cristale, p.t. 152°C (izopropanol + eter de petrol); clorhidrat: cristale, p.t. 228-9°C (izopropanol + eter de petrol);	Agonist α_2 adrenergic, antihipertensiv	Sundralen
Tretoquinol (clorhidrat) / AQ-110		1,2,3,4-tetrahidro- 1-(3,4,5-trimetoxi- fenil)-metil-6,7- izochinolindiol	cristale, slab gălbui, p.t. 224,5-226°C (metanol + eter etilic) (forma d,l); cristale, slab gălbui, foarte solubile în apă, solubile în alcool (forma l)	Agonist β_2 adrenergic /bronhodilatator, 2-4 mg de 2-3 ori/zi, oral	Inolin Verns
Tolubutrol (clorhidrat) / C-78		2-cloro- α -[[(1,1- dimetil-etil)- amino]-metil]- benzen-metanol	baza: cristale, p.t. 89- 91°C; clorhidrat: cristale, p.t. 161-163°C	Agonist β adrenergic / bronhodilatator	Atenos Berachin Bremax
Tymazoline (clorhidrat)		4,5-dihidro-2-[[5- metil-2-(1-metil- etil)-fenoxi]metil]- 1H-imidazol	cristale, p.t. 215-217°C	Agonist α adrenergic, vasoconstrictor periferic / decongestionant nazal	Pernazene
Tyramine (clorhidrat)		4-(2-amino-etil)- fenol	baza: cristale, p.t. 164- 165°C (alcool, benzen), solubile în apă (1:95); clorhidrat: cristale, p.t. 269°C, solubile în apă	simpatomimetic indirect	Mydrial
Xamoterol (hemifumarat) / ICI-118587		1-(4-hidroxi- fenoxi)-3-[2-(4- morfolino-carbox- amido)-etilamino]- 2-propanol	cristale, p.t. 168-169°C (desc.) (alcool)	Agonist β_1 adrenergic, cardiotonic/ insuficiența cardiacă, hipotensiune ortostatică	Corvil Corwin

II. 2. SIMPATOLITICE (ADRENOLITICE)

Simpatoliticele grupează medicamente capabile să diminueze sau să anuleze parțial sau total efectele stimulării fibrelor simpatice postganglionare și activării sinapselor neuroefectoare simpatice și să antagonizeze unele efecte ale simpatomimeticilor [27]. Acționează la nivelul sinapselor neuroefectoare simpatice de la nivelul miocardului, mușchilor netezi și glandelor exocrine cu excepția glandelor sudoripare [27, 134].

După mecanismul de acțiune simpatoliticele se clasifică în:

- ❖ Agenți blocați ai receptorilor adrenergici (adrenolitice):
 - ✓ α -blocante
 - ✓ β - blocante
 - ✓ α, β - blocante
- ❖ Antiadrenergice (neurosimpatolitice, simpatoplegice), care:
 - ✓ împiedică eliberarea catecolaminelor;
 - ✓ depletă depozitele de catecolamine;
 - ✓ inhibă sinteza de catecolamine.
- ❖ Simpatolitice agoniști presinaptici α_2 , tip clonidină, ce stimulează recaptarea noradrenalinei din fanta sinaptică.

II.2.1. ALFA- ADRENOLITICE (ALFA-BLOCANTE)

Antagoniștii receptorilor α -adrenergici, spre deosebire de antagoniștii β -adrenergici, la care se observă o clară asemănare structurală cu agoniștii adrenergici noradrenalină, adrenalină și izoproterenol, grupează compuși aparținând la clase chimice diferite [33]:

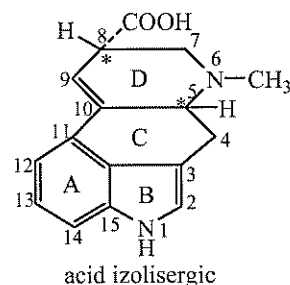
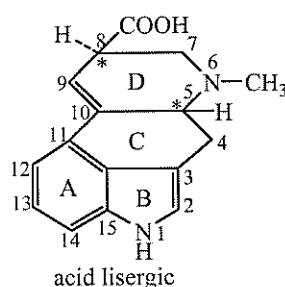
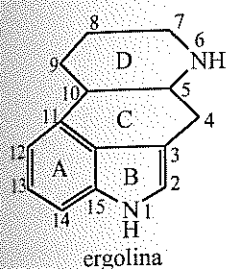
- ◆ *derivați de indolil-etil-amină*: alcaloizi din ergot, yohimbani, nicergolina, indoramin;
- ◆ *derivați de β -halogeno-alchil-amină*: fenoxibenzamina, dibenamina;
- ◆ *derivați de imidazolină*: tolazolina, fentolamina;
- ◆ *chinazoline*: prazosin, terazosin, doxazosin, alfuzoxin, bunazosin, trimazosin;
- ◆ *structuri diverse*: uradipil, ketanserina, tamsulosin.

II.2.1.1. Derivați de indolil-etil-amină

Derivații de indolil-etil-amină, în grade variate, acționează ca agoniști parțiali sau antagoniști ai receptorilor α , ai receptorilor serotoninergici și dopaminergici.

II.2.1.1.1. Alcaloizi din ergot

Din sclerotul ciupercii *Claviceps purpurea* s-au izolat 12 alcaloizi, grupați în 6 perechi de enantiomeri. Alcaloizii *levogiri*, derivați ai acidului *lisergic*, sunt activi farmacologic în timp ce izomerii *dextrogiri*, derivați ai acidului *izolisergic*, sunt lipsiți de activitate sau aceasta este foarte redusă.



Acidul lisergic și izolisergic sunt derivați ai ergolinei, un compus tetraciclic alcătuit dintr-un nucleu indolic (ciclurile A și B), condensat cu un nucleu chinolinic (ciclurile C și D). Conține doi atomi de azot cuprinși într-un rest de triptamină format din nucleul indolic, atomii de carbon din pozițiile 4 și 5 și atomul de azot din poziția 6 [33, 58].

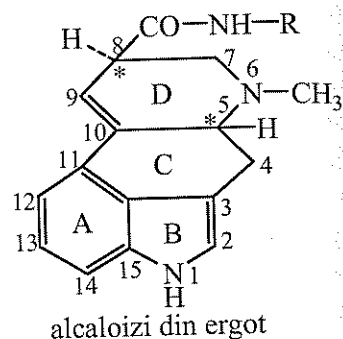
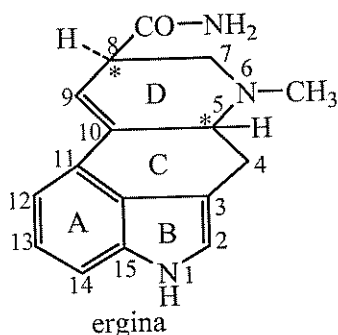
Acidul lisergic, respectiv izolisergic, prezintă următoarele caracteristici structurale [165]:

- o grupare carboxil în poziția 8;
- o dublă legătură între C_9 - C_{10} ;
- un atom de azot terțiar (N_6), capabil de a forma săruri;
- doi atomi de carbon asimetrici (C_5 și C_8), ceea ce determină apariția a două perechi de izomeri optici. Acidul lisergic se deosebește de acidul izolisergic prin poziția substituenților de la C_5 și C_8 :

- în acidul lisergic gruparea carboxil de la C_8 și atomul de hidrogen de la C_5 se găsesc de aceeași parte a planului D;

- în acidul izolisergic gruparea carboxil de la C_8 și atomul de hidrogen de la C_5 se găsesc de o parte și de alta a planului D.

Din punct de vedere chimic alcaloizii din ergot sunt derivați ai amidei acidului lisergic – *ergina*:

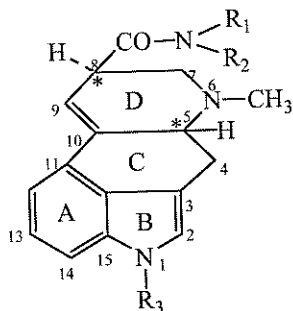


În funcție de natura radicalului R, alcaloizii din ergot se clasifică în:

◇ *alcaloizi aminoalcooli (compuși amidici)*:

- greutate moleculară mică;
- solubili în apă.

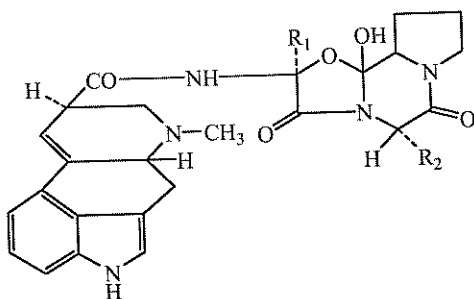
ex: ergometrina, metilergometrina, LSD, metisergid:



	R ₁	R ₂	R ₃
Ergometrina	-H	-CH(CH ₃)CH ₂ OH	-H
Metilergometrina	-H	-CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH	-H
LSD	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-H
Metisergid	-CH ₃	-CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH	-H

◇ *alcaloizi peptidici*: - greutate moleculară mare;
- insolubili în apă.

ex. grupul ergotaminei (ergotamina, ergozina) și grupul ergotoxinei (ergocriptina, ergocornina, ergocristina):



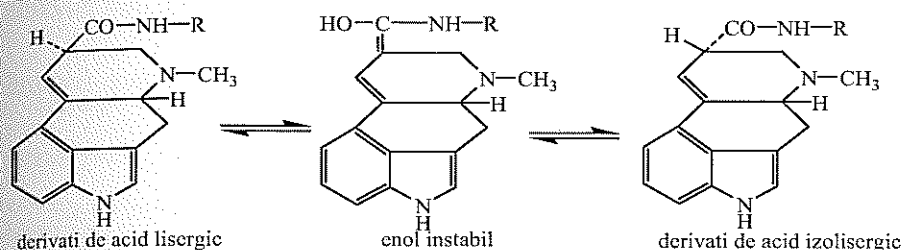
	R ₁	R ₂
Ergotamina	-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅
Ergozina	-CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
Ergocristina	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -C ₆ H ₅
Ergocriptina	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂
Ergocornina	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂

Derivații de *semisinteză sau sinteză*, din punct de vedere structural, se clasifică în:

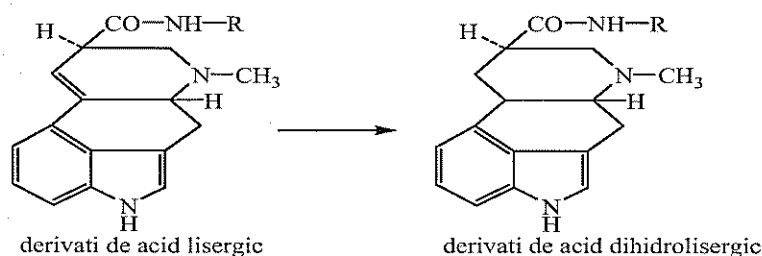
- ✓ *Derivați amidici* (metilergometrina, metisergid);
- ✓ *Derivați peptidici* (dihidroergotamina, dihidroergotoxina, bromocriptina);
- ✓ *Derivați de lisergol* (nicergolina);

Relații structură chimică-acțiune farmacologică [31, 33, 58].

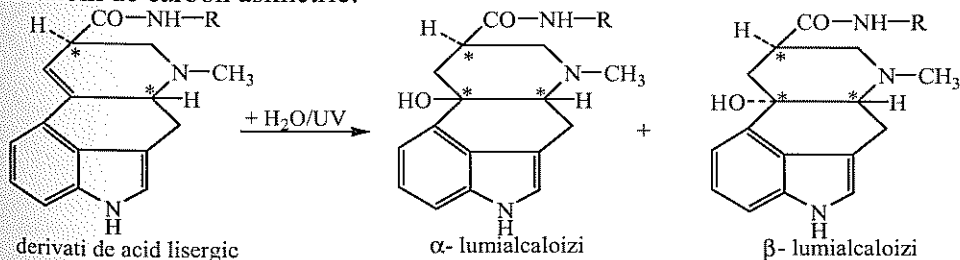
❖ Sub acțiunea agenților fizici și chimici (temperatură, mediu alcalin) derivații acidului lisergic, activi farmacologic, pot trece în derivați ai acidului izolisergic lipsiți de activitate farmacologică. Reacția de izomerizare are loc prin intermediul unui enol instabil, format prin migrarea hidrogenului de la C₈ la gruparea CO:



❖ Prin hidrogenarea dublei legături dintre C₉ și C₁₀, din acidul lisergic, rezultă derivați ai acidului dihidrolisergic, cu activitate α -adrenergică crescută:



❖ Adăția unei molecule de apă la dubla legătura dintre C₉ și C₁₀, conduce la formarea de α -lumialcaloizi și β -lumialcaloizi, ca urmare a apariției unui al treilea atom de carbon asimetric:



Proprietăți farmacologice

Alcaloizii din ergot exercită o multitudine de proprietăți farmacologice explicate prin proprietatea lor de a fi agoniști parțiali sau antagoniști ai receptorilor α , 5-HT și dopaminei [12, 27, 33, 58]:

◊ **Acțiune vasoconstrictoare**, prin mecanism α -adrenomimetic predominant (ergotamina, ergotoxina, dihidroergotamina) sau agonist serotoninergic (ergotamina);

◊ **Acțiune vasodilatatoare** prin mecanism predominant α -adrenolitic (dihidroergotoxina, nicergolina) sau antagonist serotoninergic (metisergid);

◊ **Acțiune ocitocică**, prin mecanism predominant α_1 adrenergic, de stimulare a contracțiilor mușchiului uterin. Acțiunea este caracteristică în principal alcaloizilor amino-alcooli (ergometrina, metilergometrina, metisergid - prin metabolizare la metilergometrină). Efectul este mai puternic pe uterul gravid sau postpartum.

◊ **Acțiune asupra SNC**: stimulare (centrul vagal); deprimare (centrul respirator);

◊ **Acțiune antimigrenoasă**, prin acțiune asupra receptorilor serotoninergici.

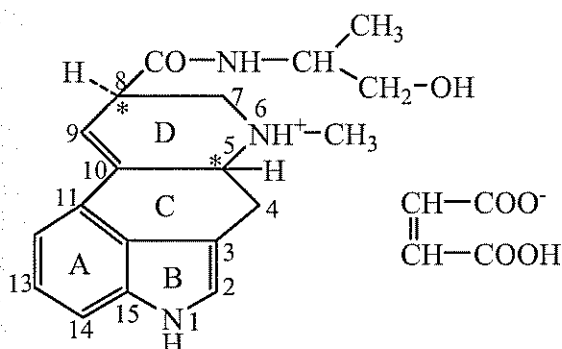
◊ **Acțiune neuro-endocrină**, prin mecanism agonist dopaminergic (antiparkinsoniene de tip bromocriptină) sau inhibarea secreției de prolactină (bromocriptina, cabergolina).

Spectrul farmacologic larg al alcaloizilor din ergot și a analogilor de semisinteză și sinteză se explică prin asemănarea structurală cu aminele biogene, asemănare determinantă pentru calitatea de agonist sau antagonist față de acestea [58].

Derivații peptidici au selectivitate crescută pentru receptorii adrenergici postsinaptici, în timp ce derivații amidici sunt neselectivi, având afinitate atât pentru receptorii adrenergici presinaptici cât și pentru receptorii dopaminergici și serotoninergici [27].

Alcaloizi amino-alcoolici (compuși amidici)

II.2.1.1.1. HIDROGENOMALEAT DE ERGOMETRINĂ ERGOMETRINI HYDROGENOMALEAS (FR X, DCI)



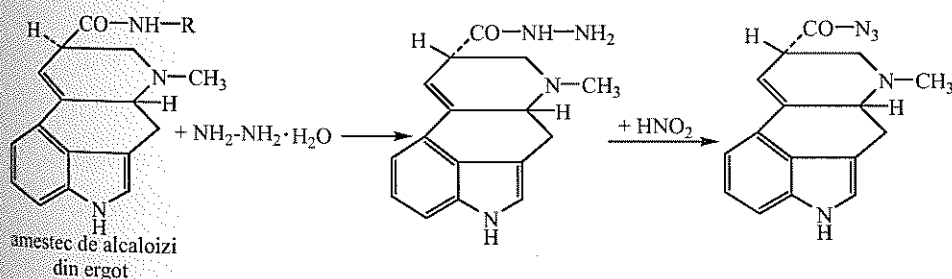
hidrogenomaleat de 9,10-didehidro-N[(S)-2-hidroxi-1-metil-etil]-6-metil-ergolin-8 β -carboxamida

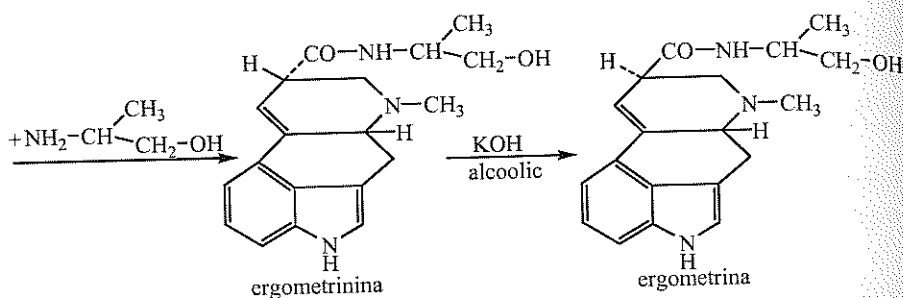
Sinonim: Maleat de ergonovină

Hidrogenomaleatul de ergometrină se obține prin extracție sau prin semisinteză.

Prin **extracție** din scleroții ciupercii *Claviceps purpurea* se obține ergometrina bază, care prin tratare cu acid maleic conduce la maleatul de ergometrină.

Semisinteza hidrogenomaleatului de ergometrină constă în tratarea amestecului de alcaloizi obținut de *Secale cornutum* cu hidrat de hidrazină. Hidrazida acidului izolisergeric rezultată se tratează în continuare cu nitrit de sodiu în mediu de acid clorhidric cu formarea azidei corespunzătoare, care prin tratare cu 2-amino-propanol conduce la ergometrinină. Ultima etapă a reacției constă în tratarea ergometrininei (derivat de acid izolisergeric) cu hidroxid de potasiu – soluție alcoolică când rezultă ergometrina (derivat de acid lisergic) [165].





Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-cenușie, fără miros cu gust amar (toxic). Puțin solubil în apă, foarte puțin solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter. Se conservă la *Venena*, ferit de lumină [169].

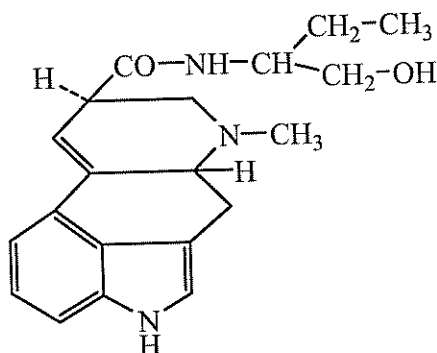
Proprietăți farmacologice. Hidrogenomaleatul de ergometrină prezintă proprietăți ocitocice și hemostatice uterine. Acțiunea se instalează imediat (5-15 minute – oral; 2-7 minute – i.m.) și durează 3 ore [35, 134].

Indicații terapeutice. Se utilizează în inducerea și susținerea contracțiilor uterine în timpul travaliului; în hemoragii postpartum și postabortum; avort incomplet, dezlipire manuală de placentă, meno- și metroragii, grăbirea involuției uterine. Se administrează în doză de 200 μg – 400 μg odată, i.m., singur sau în asociere cu oxitocina; 50 μg i.v., foarte lent, se poate repeta la 2-4 ore, maxim 5 doze. Tratamentul parenteral poate fi urmat de administrarea orală a 200-400 μg de 2-4 ori/zi, maxim 7 zile [37].

Produce farmaceutice:

❖ Ergomet: sol. inj. 0,2 mg/ml (Biofarm, România).

II.2.1.1.1.2. METILERGOMETRINA METHYLERGOMETRINE (DCI)



(S)-9,10-didehidro-N-(1-(hidroximetil)-propil)-6-metil-ergolin-8β-carboxamida

Sinonim: Methergine, Metihylergonovine, Methylergobasine

Din punct de vedere structural metilergometrina este amida acidului lizergic cu 2-amino-1-butanolul.

Descriere. Cristale strălucitoare, p.t. 172°C (din benzen), ușor solubile în alcool și acetonă, puțin solubile în apă. Maleatul de metilergometrină – *Methylergometrine maleate*: pulbere cristalină albă sau slab roz, fără miros, cu gust amar, puțin solubilă în apă (1:100) și alcool (1:175), practic insolubilă în cloroform (1:1900) și eter (1:8400) [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Comparativ cu ergometrina, metilergometrina are acțiune ocitocică mai intensă și de mai lungă durată – 4-8 ore. Acțiunea se instalează imediat la administrare i.v., după 2-5 minute la administrare i.m. și după 5-10 minute la administrare orală [58, 85].

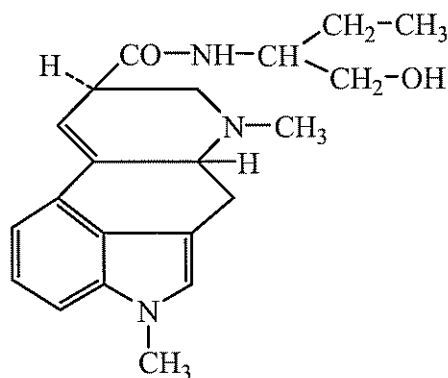
Indicații terapeutice. Hemoragii post partum și post abortum; avort incomplet, inerție uterină, grăbirea involuției uterine.

Se administrează oral sau parenteral. Doza recomandată este de 125 – 250 mg de 2-3 ori/zi sau 15 -20 pic., timp de maxim 7 zile; i.m. sau i.v. 0,2 mg (o fiolă) o dată. Se poate repeta la 2-4 ore, până la 5 doze [37].

Produse farmaceutice:

- ❖ Metilergometrina: dj. 125 mg, sol. inj. 0,2 mg/ml; sol. uz intern 0,25 mg/ml (Sicomed, România).

II.2.1.1.1.3. METISERGID METHYSERGIDE (DCI)



9,10-didehidro-N-(1-(hidroximetil)-propil)-1,6-dimetil-ergolin-8β-carboxamida

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 194-196°C. Tartrat de metisergid – *Methysergide tartrate*: pulbere cristalină, puțin solubilă în apă. Dimaleatul de metisergid – *Methysergide dimaleate*: cristale, p.t. 165° (desc.), solubile în metanol, puțin solubile în apă (1:250), practic insolubile în etanol absolut. Hidrogenomaleatul de metisergid – *Methysergide hydrogen maleate*: pulbere

cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, puțin solubilă în apă și metanol, practic insolubilă în eter și cloroform. Soluția apoasă 2% are pH-ul cuprins între 3,7 și 4,7 [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Metisergidul este un derivat de semisinteză cu structură apropiată metilergometrinei (se metabolizează la metilergometrină). Comparativ cu aceasta este un slab ocitocic și vasoconstrictor. În schimb este un puternic agonist serotoninergic la nivel cerebral, ceea ce susține faptul că metilarea în poziția 1 are drept consecință creșterea acțiunii de agonist serotoninergic. Are și efect blocant α -adrenergic și emetic [33, 58, 174].

Indicații terapeutice. Se indică, sub formă de maleat, în tratamentul migrenelor în doză de 2 mg de 2-4 ori/zi, oral. Nu trebuie administrat pe o perioadă mai mare de 6 luni, cu o pauză între administrări de 3-4 săptămâni. Nu se recomandă copiilor [33].

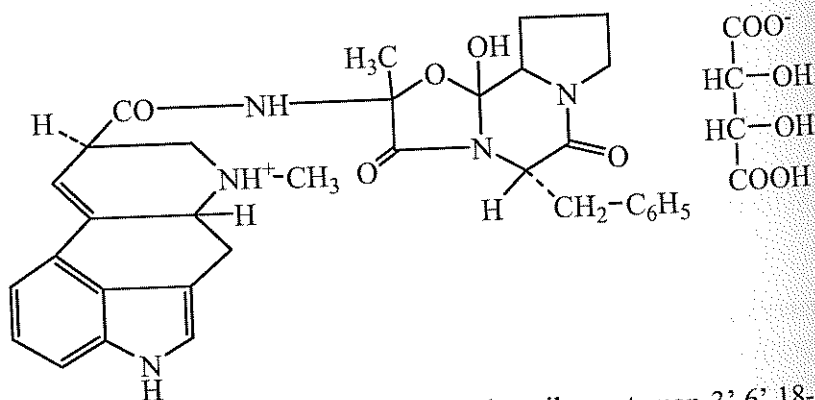
Reacții adverse. Metisergidul provoacă o serie de efecte secundare dintre care cele mai grave sunt manifestările fibrotice la nivel retroperitoneal, pleuropulmonar și cardiac. Datorită acestor posibile manifestări, metisergidul este rezervat pentru profilaxia migrenelor vasculare frecvente și/sau severe care nu răspund la alt tratament [58].

Produce farmaceutice:

❖ Sansert: cp. de 2 mg.

Alcaloizi peptidici

II.2.1.1.4. TARTRAT DE ERGOTAMINĂ ERGOTAMINI TARTRAS (FR X, DCI)



tartrat de bis[(5' α)-12'-hidroxi-2'-metil-5'-benzil-ergotaman-3',6',18-triona

Descriere. Cristale incolore sau pulbere cristalină albă sau slab cenușie, fără miros, cu gust amar (toxic). Puțin solubil în apă și alcool, practic insolubil în benzen, eter și eter de petrol. Se conservă în vase bine închise, ferit de lumină, la *Venena* [167, 169].

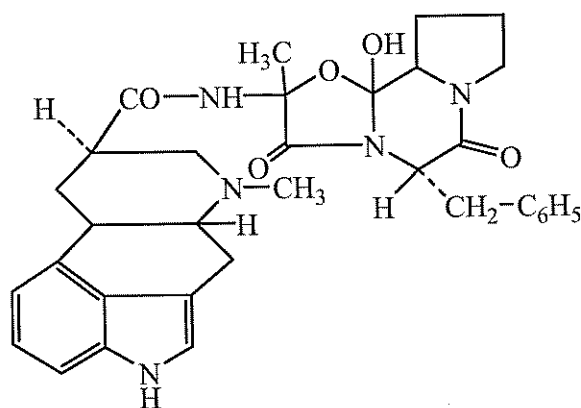
Proprietăți farmacologice. Ergotamina este un agonist parțial α -adrenergic și serotoninergic. Are acțiune vasoconstrictoare directă, emetică și ocitocică [27, 33, 58].

Indicații terapeutice. Se utilizează în principal în tratamentul migrenelor, administrându-se sublingual, rectal sau pe cale inhalatorie, întrucât absorbția orală este redusă. Se administrează și oral în asociere cu cafeina, care se pare, crește absorbția ergotaminei. Doza obișnuită este de 1-2-5 mg de 1-2 ori/zi, administrată la un interval de 4 zile, recomandându-se maxim 2 cure pe lună. Dacă administrarea orală nu este posibilă ergotamina se poate administra rectal în doză de 2 mg, repetat, dacă este necesar, o oră mai târziu, nu mai mult de 4 mg în 24 de ore și nu mai mult de 8 mg pe săptămână. Inhalator se administrează 360 μ g, repetat după 5 minute, dacă este necesar, maxim 6 inhalatii în 24 de ore și maxim 12 inhalatii pe săptămână (cu un interval de 5 zile între dozele zilnice). Se mai poate utiliza ca ocitocic în metroragii și postpartum [27, 33, 58, 162, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Cofedol: cp. (tartrat de ergotamină 1 mg, cafeină 100 mg) (Sicomed, România);
- ❖ Ergotan;
- ❖ Lingraine.

II.2.1.1.5. DIHIDROERGOTAMINA DIHYDROERGOTAMINE (DCI)



bis[(5' α)-12'-hidroxi-2'-metil-5'-benzil-dihidroergotaman-3',6',18-triona

Sinonime: DHE 45

Descriere. Cristale, p.t. 239°C, insolubile în apă, puțin solubile în metanol, etanol, cloroform, benzen. Tartrat de dihidroergotamină – *Dihydroergotamine tartrate*: cristale albe, p.t. 210-215°C (desc.), puțin solubile în apă și alcool; suspensia 0,1% în apă are pH-ul cuprins între 4 și 5,5. Metansulfonat de dihidroergotamină - *Dihydroergotamine methansulphonate*: cristale prismatice, p.t. 230-235°C (din alcool 95%), puțin solubile în apă și alcool; suspensia apoasă 0,1% are pH-ul cuprins între 4,4 și 5,4 [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Dihidroergotamina, deși foarte apropiată ca structură ergotaminei, este un agonist-antagonist α_1 , în funcție de doză, cu efecte vasoconstrictoare și ocitocice mai slabe comparativ cu aceasta [12, 27]. Este însă unul din cele mai utilizate medicamente antimigrenoase, acțiune explicată prin calitatea de agonist al receptorilor serotoninergici 5-HT₁ [162].

Indicații terapeutice. Se utilizează sub formă metan-sulfonat sau tartrat în migrene (criză și tratament de fond), sindrom hipotensiv ortostatic și profilaxia tromboemboliei venoase. Pentru tratamentul migrenei se administrează s.c. sau i.m. în doză de 1 mg, repetat după 30-60 minute, maxim 3 mg/zi; i.v. 0,5 mg, maxim 2 mg/zi; inhalator 0,5 mg din soluție 0,4%, maxim 2 mg/zi. În hipotensiunea ortostatică se recomandă oral, 10 mg/zi, repartizat în mai multe prize, singură sau în combinație cu etilefrina [170, 172].

Produse farmaceutice:

- ❖ Cornhidral: sol. int. 0,2%;
- ❖ Angionorm;
- ❖ Migranal.

II.2.1.1.1.6. ERGOTOXINA ERGOTOXINE (DCI)

Ergotoxina este un amestec în părți egale de trei alcaloizi: *ergocristină*, *ergocriptină* și *ergocornină*. Prezintă acțiune vasoconstrictoare și ocitocică indicându-se în tratamentul migrenelor și hemoragiilor postpartum [58, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Belloid.

II.2.1.1.1.7. DIHIDROERGOTOXINA DIHYDROERGOTOXINE (DCI)

Sinonim: Co-dergocrin

Dihidroergotoxina este un amestec în părți egale de alcaloizi hidrogeați: dihidroergocristina, dihidroergocriptina și dihidroergocornina.

Descriere. Metansulfonatul de dihidroergotoxină - *Dihydroergotoxine methansulfonate (DCI)*: pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, puțin solubilă în apă, solubilă în alcool și acetonă, practic insolubilă în eter. Soluția apoasă 0,5% are pH-ul cuprins între 4,2 și 5,2 [170, 174].

Proprietăți farmacologice. Hidrogenarea dublei legături din poziția 9 și 10 determină scăderea acțiunii ocitocice și creșterea acțiunii simpatolitice α -adrenergice. Dihidroergotoxina produce hipotensiune prin efect central și inhibă tonusul vascular. Este un vasodilatator cerebral, retinian și sistemic, ameliorează oxigenarea și metabolismul neuronal [27, 35].

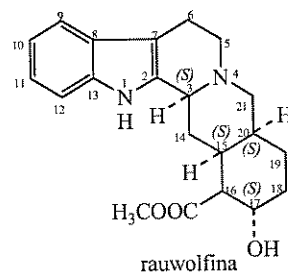
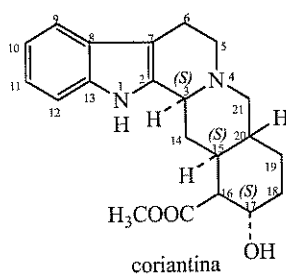
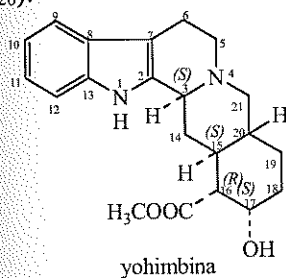
Indicații terapeutice. Se indică în insuficiența circulatorie cerebrală, accidente cerebrale ischemice acute, retinopatii de origine vasculară, tulburări circulatorii periferice, unele forme de hipertensiune arterială. Poate fi utilizată cu rezultate modeste în tratamentul demenței senile (boala Alzheimer, infarct multiplu). Se consideră că vasodilatația cerebrală provocată de dihidroergotamină ameliorează ateroscleroza cerebrală, factor determinant în apariția acestor afecțiuni [33]. Se administrează oral, 0,25-0,50-1,5 mg de 2-4 ori/zi sau 30-40 pic./zi dintr-o soluție 0,1% timp de 2-4-6 luni. În demența senilă se indică cel puțin 6 mg/zi, timp de 6 luni [37].

Produse farmaceutice:

- ❖ Ergoceps: sol. int. 1 mg/ml (Antibiotice, România);
- ❖ Co-dergocrin: sol. int. 0,1% (Pharmaplast Biogalenica, România);
- ❖ Secatoxin: sol. int. 1 mg/ml (Ivax, Cehia);
- ❖ Redergin: sol. int. 1 mg/ml, sol. inj. 0,3 mg/ml (Lek, Slovenia);
- ❖ Hydergine: sol. 1 mg/ml, inj. 0,3 mg/ml, cp. 1,5 mg (Novartis, Elveția).

II.2.1.1.2. Yohimbani

Această clasă de compuși reunește 3 alcaloizi izomeri, cu structură indolică extrași din scoarța plantei *Coryanthe yohimbe* (fam. *Rubiaceae*) și *Rauwolfia serpentina* (fam. *Apocynaceae*): yohimbina, coriantina și rauwolfina. Cei trei alcaloizi diferă prin orientarea radicalului carbmetoxi (C_{16}) și a atomului de H (C_{20}).



Cei trei alcaloizi sunt blocați α -adrenergici, având selectivitate diferită pentru receptorii α_1 și α_2 .

II.2.1.1.2.1. YOHIMBINA YOHIMBINE HYDROCHLORIDE (DCI)

Sinonim: Aphrodine hydrochloride, Coryne hydrochloride

Yohimbina este alcaloidul principal extras din scoarța arborelui *Coryanthe yohimbe* (*Pausinystalia yohimbe*), fam. *Rubiaceae*.

Descriere. Pulbere albă sau alb-gălbuie, puțin solubilă în apă și alcool, mai solubilă în apă la fierbere [170].

Proprietăți farmacologice. Yohimbina este un adrenolitic α_2 selectiv cu acțiune de scurtă durată. Produce vasodilatație, hipotensiune ortostatică, tahicardie și are efect antidiuretic. I se atribuie și efect afrodisiac [33, 58].

Indicații terapeutice. Se indică în disfuncția erectilă, în doză de 5 mg de 2-3 ori/zi, oral [36].

Produse farmaceutice:

- ❖ Tesopalmed F Cum Yohimban: dj (yohimbina 5 mg, stricnină 1 mg, glicerofosfat de calciu 100 mg, fosfat bazic de calciu 60 mg) (Trima, Israel).

II.2.1.1.2.2. RAUWOLFINA RAUWOLFINE (DCI)

Sinonim: Ajmaline

Ajmalina este un alcaloid obținut din rădăcina de *Rauwolfia serpentina*, fam. *Apocynaceae*.

Descriere. Cristale albe, p.t. 158-160°C (din metanol), solubile în metanol, etanol, eter etilic, cloroform; puțin solubile în apă. Sub formă de *clorhidrat dihidratat*: cristale, p.t. 140°C, solubile în apă (1: 40) [173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Rauwolfina prezintă selectivitate crescută pentru receptorii α_2 și este un antiaritmie din clasa Ia, indicat în aritmii supraventriculare și ventriculare. Se administrează oral 100-300 mg/zi, i.v. 1 mg/kg corp sau i.m. 50-150 mg/zi [96, 173].

Produse farmaceutice:

- ❖ Gylurytmal: sol. inj. 50 mg/2 ml; 50 mg/10 ml;
- ❖ Tachmalin.

II.2.1.1.2.3. CORIANTINA CORYANTHINE (DCI)

Sinonim: Rauhimbine

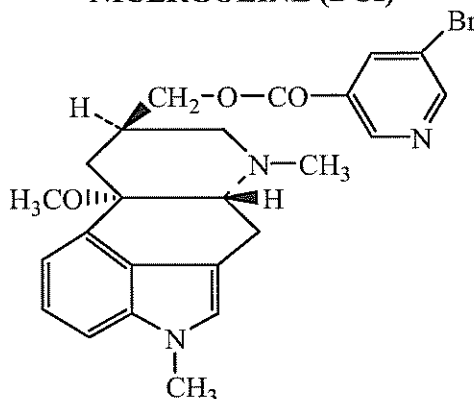
Coriantina este un alcaloid extras din scoarța de *Pseudocinchona africana*, *Coryanthe yohimbe*, fam. *Rubiaceae* și *Rauwolfia serpentina*, fam. *Apocynaceae*.

Descriere. Cristale, p.t. 225-226°C (din acetonă), practic insolubile în apă și eter de petrol; solubile la cald în cloroform (1:40), benzen (1:60), acetat de etil (1:20), foarte solubile în alcool (1:5) [173].

Proprietăți farmacologice. Coriantina este un adrenolitic α_1 selectiv [33].

II.2.1.1.3. Derivați de lisergol

II.2.1.1.3.1. NICERGOLINA NICERGOLINE (DCI)



5-brom-nicotinat de (+)10 -metoxi-1,6-dimetil-ergolin-8-(β)-il-metanol

Sinonime: Nicotergolina, Nimergolina, MNE, FI-6714

Nicergolina este esterul lisergolului cu acidului 5-brom-nicotinic.

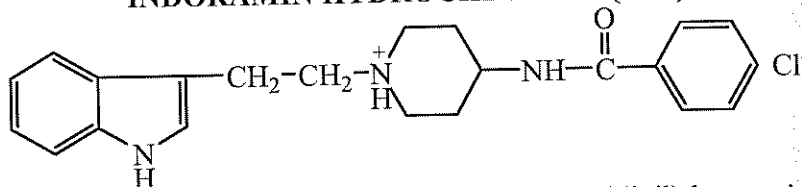
Proprietăți farmacologice. Nicergolina este un vasodilatator cerebral prin mecanism dublu: α -adrenolitic – lisergol și muscilotrop – acidul nicotinic. Scade rezistența vasculară, crește fluxul arterial, inhibă agregarea plachetară și crește metabolismul neuronal [159, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în insuficiența circulatorie cerebrală și periferică, migrenă, demența senilă [27, 37]. Se administrează oral 10-20 mg de 3 ori/zi, înainte de masă, i.m. 2-4 mg de 1-2 ori/zi, perfuzie i.v. 2-8 mg în 250 mg soluție glucoză 5% sau ser fiziologic [27]. În demența senilă se indică 20 mg de 3 ori/zi, minimum 12 săptămâni.

Produse farmaceutice:

- ❖ Sinergolin: dj. 10 mg (Sintofarm, România);
- ❖ Nicerium: dj. 10 mg (Hexal, Germania);
- ❖ Sermion: dj. 10 mg, 30 mg; pulb. inj. 4 mg (Pharmacia & Upjohn, Italia);
- ❖ Nilogrin: cp. 10 mg (Pabianickie, Polonia).

II.2.1.1.4. INDORAMIN
INDORAMIN HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de N-(1-(2-(1H-indol-3-il)-etil)-4-piperidinil)-benzamidă

Descriere. *Baza*: cristale, p.t. 208-210°C (din etanol). *Clorhidrat* de indoramin: cristale albe sau alb-gălbui, p.t. 230-232°C, solubil în metanol, puțin solubil în apă, foarte puțin solubil în etanol și eter. Suspensia apoasă 2% are pH-ul cuprins între 4 și 5,5 [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Indoramin este antagonist selectiv și competitiv α_1 , antihistaminic H_1 și antagonist al receptorilor 5-HT. Produce scăderea presiunii sanguine, având un efect cardiac minim (tahicardie) [105].

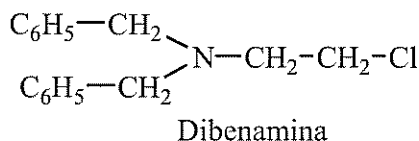
Indicații terapeutice. Se indică în HTA, hiperplazia benignă de prostată, profilaxia și tratamentul migrenei. Ca antihipertensiv se administrează oral 25 mg de 2 ori/zi, crescându-se progresiv cu 25-50 mg la interval de 2 săptămâni, doza maximă nu trebuie să depășească 200 mg/zi divizată în 2-3 prize. În tratamentul hipertrofiei benigne de prostată se recomandă 20 mg de 2 ori/zi, crescându-se, dacă este necesar, cu 20 mg la 2 săptămâni, doza maximă nu trebuie să depășească 100 mg/zi [170, 174].

Produse farmaceutice:

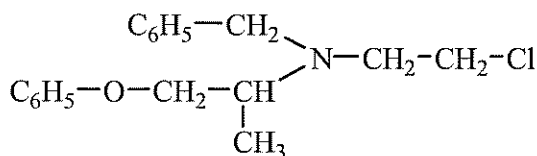
- ❖ Indoramin: cp. 250 mg, 100 mg.

II.2.1.2. Derivați de β -halogeno-alchil-amină

Compușii din această clasă sunt blocanți ireversibili ai receptorilor α -adrenergici. Prototipul acestei clase de compuși este dibenamina, compus cu toxicitate crescută motiv pentru care nu se utilizează în terapie [33].



II.2.1.2.1. FENOXIBENZAMINA PHENOXYBENZAMINE (DCI)



N-benzil-N-(2-cloroetil)-1-fenoxi-propan-2-amina

Sinonim: Dibenzylina

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 38-40°C (din eter de petrol), solubilă în benzen. Clorhidratul de fenoxibenzamină – *Phenoxybenzamine hydrochloride*: pulbere cristalină albă, p.t. 137,5-140° (etanol/eter etilic), solubilă în alcool, propilenglicol și cloroform; puțin solubilă în apă [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Fenoxibenzamina este o haloalchilamină cu o structură apropiată agenților alchilanți (azot muștar), ce acționează prin intermediul unui carbocation. Blochează ireversibil receptorii α_1 și α_2 din mușchii netezi și inhibă recaptarea catecolaminelor atât la nivelul terminațiilor nervoase adrenergice cât și în țesuturile extraneuronale. O singură doză de fenoxibenzamină este capabilă să blocheze receptorii α -adrenergici pe o perioadă de cel puțin 3 zile [33, 58, 170].

Indicații terapeutice. Indicația majoră a fenoxibenzaminei o constituie tratarea feocromocitomului, tumoră a medulosuprarenalei și a neuronilor simpatici care secretă cantități mari de catecolamine. Consecința acestei tumori este hipertensiunea arterială care poate fi episodică sau severă. Majoritatea feocromocitoamelor se tratează chirurgical iar fenoxibenzamina se utilizează pentru pregătirea pacienților înainte de intervenția chirurgicală. Se administrează oral, inițial 10 mg de 2 ori/zi, crescându-se progresiv la 20-40 mg de 2-3 ori/zi, până la obținerea efectului terapeutic (normalizarea tensiunii arteriale); i.v. 1 mg/kg corp diluat în 200 ml ser fiziologic. Totodată

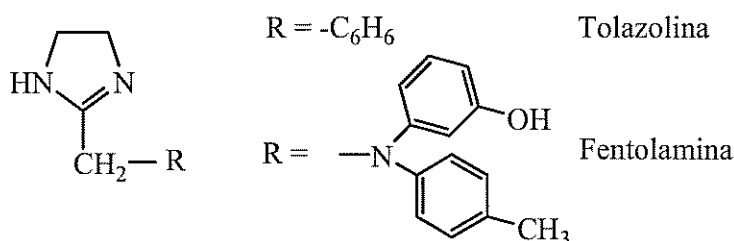
sunt studii care susțin eficiența fenoxibenzaminei în retenția urinară (10 mg de 2 ori/zi, oral) și în tratarea hiperplaziei benigne de prostată [58, 170, 172].

Produse farmaceutice:

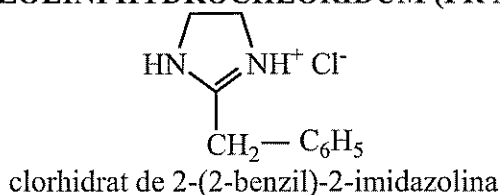
- ❖ Dibenzylina: cps. 10 mg;
- ❖ Dibenyline.

II.2.1.3. Derivați de imidazolină

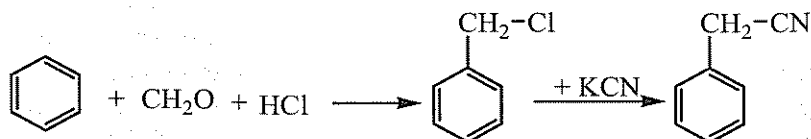
Antagoniștii α -adrenergici, derivați de imidazolină, au structură similară imidazolinelor α -agoniste, de tipul nafazolinei, dar spre deosebire de acestea blochează competitiv și reversibil receptorii adrenergici. Prin urmare, acțiunea farmacologică este determinată în primul rând de natura radicalului care substituie nucleul de imidazolină. Imidazolinele α - adrenolitice cu utilizare terapeutică sunt tolazolina și fentolamina:

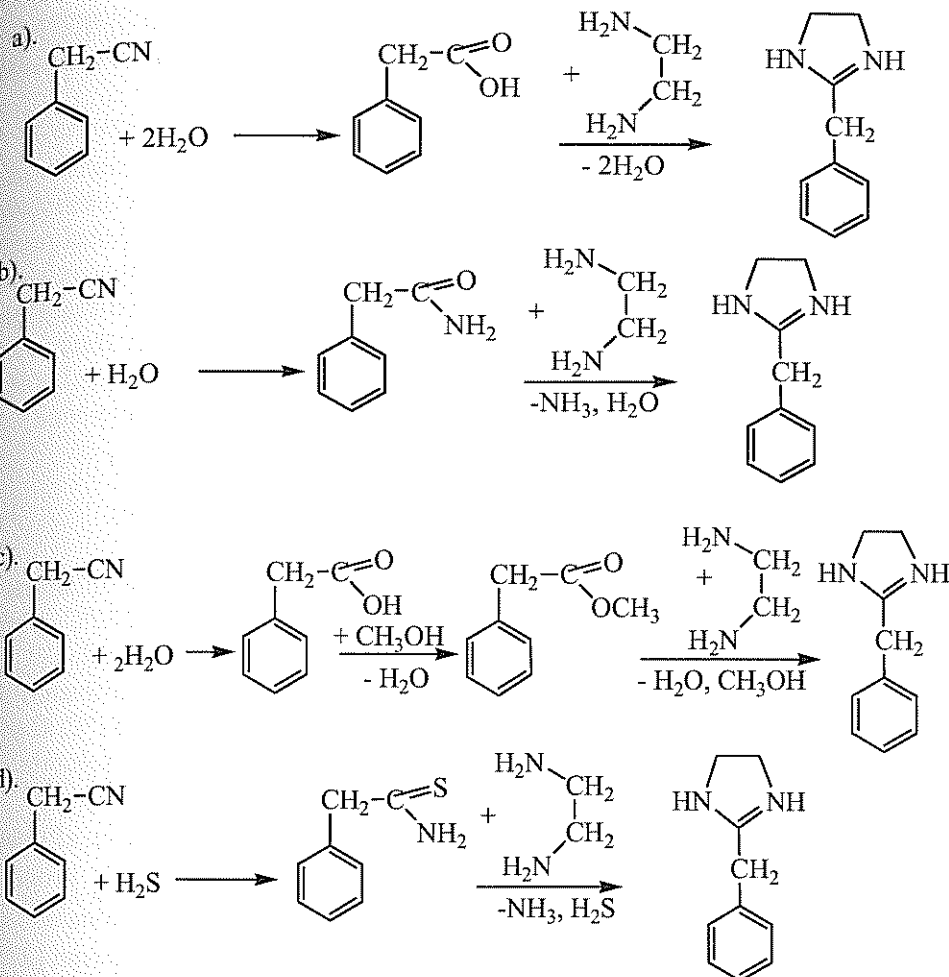


II.2.1.3.1. CLORHIDRAT DE TOLAZOLINĂ TOLAZOLINI HYDROCHLORIDUM (FR X, DCI)



Sinteza. Clorhidratul de tolazolină se obține similar clorhidratului de nafazolină. Prin tratarea benzenului cu aldehydă formică și acid clorhidric rezultă fenil-acetonitrilul, care se condensează cu etilendiamina prin intermediul derivaților funcționali – acid, amidă, ester, tioamidă [165]:





Descriere. Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar, p.t. 174°C. Foarte ușor solubil în alcool și apă, ușor solubil în cloroform, practic insolubil în acetonă și eter [169, 170, 173].

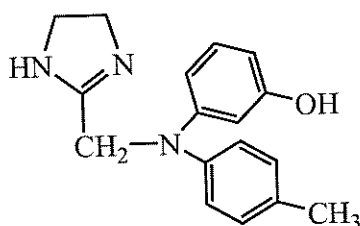
Proprietăți farmacologice. Tolazolina este un α adrenolitic cu afinitate similară pentru receptorii α_1 și α_2 . Produce vasodilatație la nivel cutanat, retinian, splahnic, pulmonar și la nivelul extremităților. Acționează și direct pe mușchiul neted vascular, producând vasodilatație, ce poate fi mai puternică decât cea produsă prin efect α -adrenolitic. Ca urmare a blocării receptorilor α_2 presinaptici produce stimulare cardiacă, prin creșterea eliberării de noradrenalină (acțiune simpatomimetică indirectă) [27, 33, 149].

Indicații terapeutice. Afecțiuni vasculare periferice și retiniene. Se administrează, oral, inițial 6-12,5 mg/zi, după care doza de întreținere este de 75-150 mg/zi; i.m.: 10-40 mg/zi [27, 174].

Produse farmaceutice:

- ❖ Tolazolin: cp. 25 mg, sol. inj. 10 mg/ml;
- ❖ Priscoline.

II.2.1.3.2. FENTOLAMINA PHENTOLAMINE (DCI)



N-(m-hidroxi-fenil)-N-(tolil)-amino-metil-2-imidazolina

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 174-175°C. Clorhidrat de fentolamină - *Phentolamine hydrochloride*: pulbere cristalină albă, p.t. 239-240°C, puțin higroscopică, solubilă în apă (1:50) și alcool (1:70); puțin solubilă în cloroform, practic insolubilă în acetonă și acetat de etil. Metansulfonatul de fentolamină - *Phentolamine methanesulfonate*: cristale, p.t. 177-181°C, foarte solubile în alcool (1:23); solubile în apă (1:50), foarte puțin solubile în cloroform (1:660). Sărurile sunt instabile în soluție apoasă [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Fentolamina este un α adrenolitic cu afinitate similară pentru receptorii α_1 și α_2 . La doze mari și medii produce vasodilație prin efect α_1 -adrenolitic iar la doze mici acționează ca simpatomimetic indirect, de tip antagonist al receptorilor α_2 presinaptici [27].

Indicații terapeutice. Se indică în tratamentul HTA la pacienții cu feocromocitom (diagnostic și tratament patogenic) și în prevenirea necrozei tisulare cauzată de extravazarea unui agonist α -adrenergic. În asocieră cu papaverina poate fi utilă și în tratamentul disfuncției erectile. Se administrează i.v., 2-5 mg, repetat dacă este necesar, până la normalizarea tensiunii arteriale (pacienții cu feocromocitom); 5-10 mg, diluat în 10 ml ser fiziologic, injectat în zona afectată de extravazarea agonistului α -adrenergic (prevenirea necrozei) [53, 58, 170].

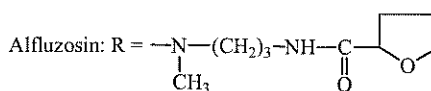
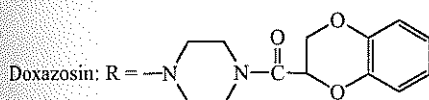
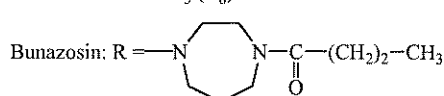
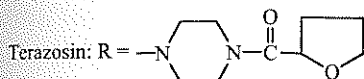
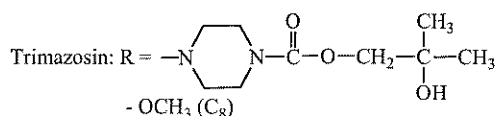
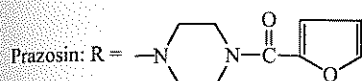
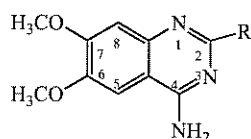
Produse farmaceutice:

- ❖ Regitine: sol. inj. 5 mg.

II.2.1.4. Derivați de chinazolină

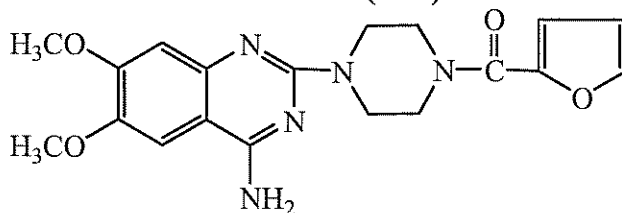
Derivații de chinazolină sunt antagoniști competitivi adrenergici cu selectivitate crescută pentru receptorii α_1 . Se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale, dilatând atât arterele cât și venele și în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată [27, 139]. Efectele adverse sunt minime, cel mai frecvent întâlnit fiind așa-numitul „fenomen al primei doze”, tradus prin hipotensiune posturală la începutul tratamentului. Pentru evitarea acestuia se recomandă ca la începutul tratamentului să se administreze o doză mai mică, seara, la culcare [27].

Sunt compuși cu următoarea structură generală:



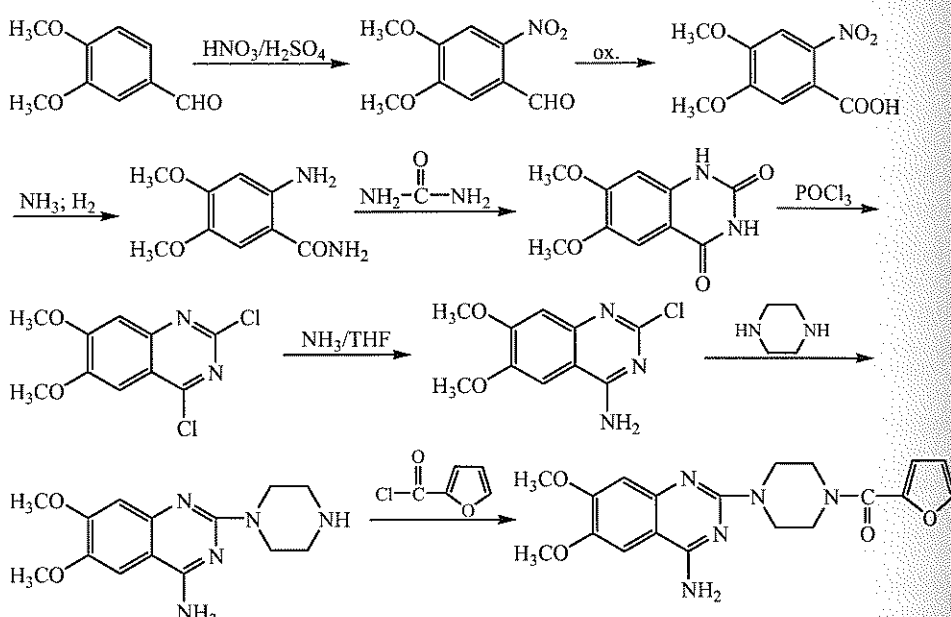
Studiile relație structură chimică – activitate farmacologică au evidențiat că gruparea amino din poziția 4 este răspunzătoare de afinitatea pentru receptorii α_1 , în timp ce radicalul din poziția 2 influențează proprietățile farmacocinetice [58].

II.2.1.4.1. PRAZOSIN PRAZOSIN (DCI)



[4-(4-amino-6,7-dimetoxi-chinazolin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-furil)-metanona

Sinteza. Prazosinul se obține utilizând ca materie primă 3,4-dimetoxi-benzaldehida. Prin tratare cu amestec sulfo-nitric, reacție urmată de oxidarea intermediarului format, rezultă acidul 3,4-dimetoxi-5-nitro-benzoic. Prin reducere și aminare se formează 3,4-dimetoxi-5-amino-benzamida, care la tratare cu uree conduce la 6,7-dimetoxi-chinazolin-2,4-diona, intermediar care se transformă în dicloro-derivatul corespunzător sub acțiunea oxichelurii de fosfor. La tratare cu amoniac în prezența de THF rezultă 6,7-dimetoxi-2-cloro-4-amino-chinazolina (cei doi atomi de clor au reactivitate diferită). Ultimele etape ale reacției constau în substituția atomului de clor din poziția 2 cu piperazină și acilarea derivatului rezultat cu clorura acidului furan-2-carboxilic [96].



Descriere. Cristale, p.t. 145-146°C. Clorhidrat de prazosin – *Prazosin hydrochloride*: pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, puțin solubilă în apă, etanol, metanol; practic insolubilă în acetonă [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Prazosinul este un antagonist al receptorilor α -adrenergici, cu afinitate de aproximativ 1000 de ori mai mare pentru receptorii α_1 comparativ cu receptorii α_2 . Are afinitate similară pentru subtipurile α_{1A} , α_{1B} și α_{1D} [58, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează în toate formele de HTA, fiind preferat la diabetici, gutoși, cei cu insuficiență cardiacă, astm bronșic și aritmii cardiace [27, 170]. Absorbția digestivă este bună, biodisponibilitatea este de 50-70%, $t_{1/2}$ 3 ore iar durată de acțiune de 4-6 ore. Se administrează oral, inițial 0,5 mg/zi apoi 0,5 mg de 2 ori/zi (dimineața și seara). Se poate

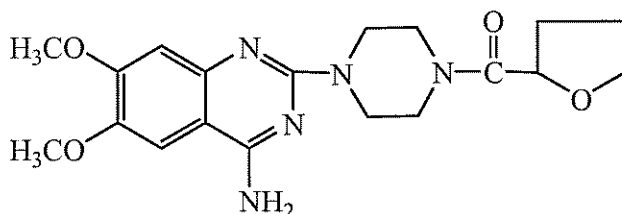
crește la nevoie cu 0,5 mg la fiecare priză. Doza de întreținere este de 2-10 mg/zi în două prize [37, 170].

Produse farmaceutice:

❖ Minipres: cp. 1 mg, 2 mg (Pfizer, Belgia).

II.2.1.4.2. TERAZOSIN

TERAZOSIN (DCI)



(4-amino-6,7-dimetoxi-chinazolin-2-il)-4-(furanidin-2-formil)-piperazina

Descriere. Cristale albe, p.t. 272,6-274°C, solubile la 25°C în metanol (1:33,7), apă (1:29,7), etanol (1:4,1) și cloroform (1:1,2). Clorhidratul de terazosin – *Terazosin hydrochloride*: cristale higroscopice, p.t. 278-279°C (din izopropanol), foarte solubile în apă [173].

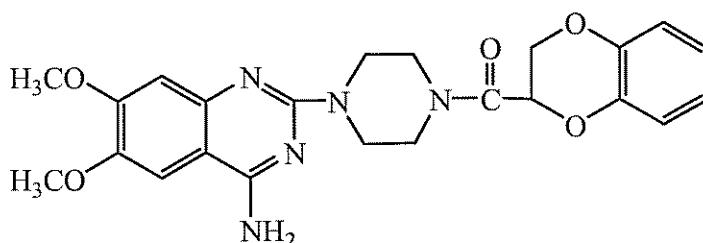
Proprietăți farmacologice. Terazosinul este un antagonist α_1 -adrenergic cu afinitate pentru subtipurile α_{1A} , α_{1B} și α_{1D} similară prazosinului dar mai puțin activ decât acesta. Spre deosebire de prazosin este mai solubil în apă (clorhidrat), ceea ce determină o biodisponibilitate superioară (90%); acțiunea se instalează după aproximativ 15 minute și durează 18 – 24 ore (*se administrează în doză unică pe zi*). $T_{1/2}$ este de aproximativ 12 ore [27, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în tratamentul hipertensiunii arteriale și în adenomul benign de prostată. Doza recomandată este de 1 mg seara, la culcare, putându-se crește la interval de 7 zile, până la o doză maximă de 20 mg/zi. Doza de întreținere este de 2-10 mg/zi [36, 58, 158].

Produse farmaceutice:

- ❖ Hytrin: cp. 2 mg, 5 mg, 10 mg (Abbot, Anglia);
- ❖ Hytrin Starter Pack: cp. 1 mg + cp. 2 mg (Abbot, Anglia);
- ❖ Terazosin: cp. 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg (Egis, Ungaria).

II.2.1.4.3. DOXAZOSIN DOXAZOSIN (DCI)



[4-(4-amino-6,7-dimetoxi-chinazolin-2-il)piperazin-1-il]-(2,5-dioxabi-ciclo[4.4.0]deca-6,8,10-trien-4-il)-metanona

Descriere. Clorhidrat de doxazosin – *Doxazosin hydrochloride*: cristale, p.t. 289-290°C [173].

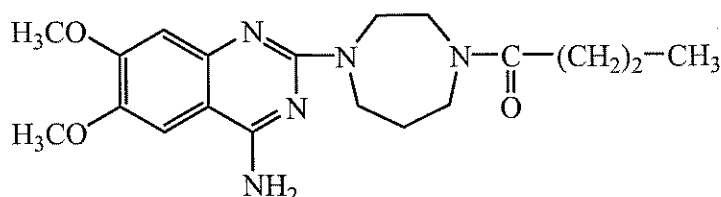
Proprietăți farmacologice. Doxazosinul este un antagonist α_1 înalt selectiv (subtipurile α_{1A} , α_{1B} și α_{1D}). Biodisponibilitatea este similară prazosinului (65%), dar $t_{1/2}$ și durata de acțiune este superioară acestuia, respectiv $t_{1/2}$ este de 20 ore iar durata de acțiune este de 36 ore [33, 58, 170].

Indicații terapeutice. Se recomandă în toate formele de hipertensiune arterială și în adenomul benign de prostată. Se administrează oral, în doză de 1-16 mg, în doză unică, preferabil seara (hipertensiunea arterială); 2-8 mg/zi (adenomul de prostată) [36, 51, 58, 173].

Produse farmaceutice:

- ❖ Dozasin: cp. 1 mg, 2 mg, 4 mg (Promedic, România);
- ❖ Cardura: cp. 1 mg, 2 mg (Pfizer, Germania);
- ❖ Cardura XL 4, 8: cp. elib. prel. 4 mg, 8 mg (Pfizer, SUA);
- ❖ Doxazosin AL: cp. 1 mg, 2 mg, 4 mg (Aliud, Germania);
- ❖ Kamiren: cp. 1 mg, 2 mg, 4 mg (Krka, Slovenia);
- ❖ Marugol: cp. 1 mg, 2 mg, 4 mg (Medochemie, Cipru);
- ❖ Zoxon 1, 2, 4: cp. 1 mg, 2 mg, 4 mg (Leciva, Cehia).

II.2.1.4.4. BUNAZOSIN BUNAZOSIN (DCI)



4-amino-2-(4-butiril-perhidro-1H-1,4-diazepin-1-il)-6,7- dimetoxi-chinazolina

Sinonim: E-643

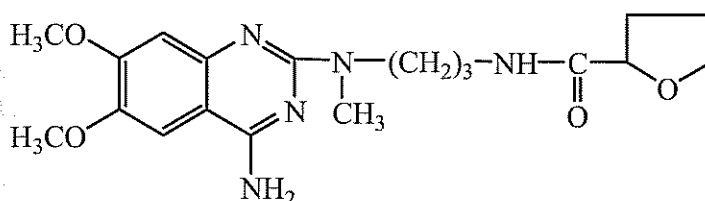
Descriere. Clorhidratul de bunazosin – *Bunazosin hydrochloride*: cristale, p.t. 280-282°C (din metanol/etanol) [173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Bunazosinul este un antagonist α_1 selectiv. Se indică în hipertensiunea arterială (oral, 12 mg/zi) și glaucom [58, 152, 170].

Produse farmaceutice:

❖ Detantol: sol. oft 0,5%, cp. 0,5 mg.

II.2.1.4.5. ALFUZOSIN ALFUZOSIN (DCI)



(R,S)-N-[3-[(4-amino-6,7-dimetoxi-chinazolin-2-il)-metil-amino]-propil-tetrahidro-furan]-2-carboxamida

Sinonim: SL-77499

Descriere. Clorhidratul de alfuzosin – *Alfuzosin hydrochloride*: pulbere cristalină albă sau aproape albă, puțin higroscopică, p.t. 235° (etanol + eter), foarte solubilă în apă, puțin solubilă în alcool și practic insolubilă în diclormetan. Soluția apoasă 2 % are pH-ul cuprins între 4 și 6 [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Alfuzosinul este un antagonist α_1 cu afinitate similară pentru subtipurile α_{1A} , α_{1B} și α_{1D} . Are selectivitate crescută pentru receptorii de la nivelul trigonului vezical, uretrei și prostatei, ceea ce determină ca efectele vasodilatatoare să fie mai puțin intense. Biodisponibilitatea este de 64% iar $t_{1/2}$ variază între 3 și 5 ore [37, 62, 170].

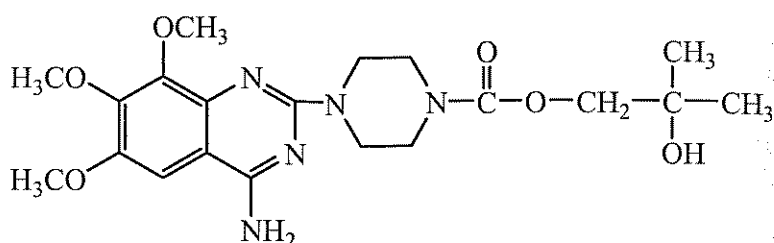
Indicații terapeutice. Se indică îndeosebi în adenomul benign de prostată, administrându-se oral, în doză de 2,5 mg de 3 ori/zi, imediat după masă sau în timpul mesei. La vârstnici administrarea se reduce la două prize. Se mai folosește ca adjuvant în retenția acută de urină (în sondajul vezical), determinată de hipertrofia benignă de prostată [36, 153, 170].

Produse farmaceutice:

❖ Xatral: cp. 2,5 mg (Sanofi, Avensis);

❖ Uroxatral: cp. 2,5 mg, 5 mg, 10 mg (Sanofi, Synthelabo).

II.2.1.4.6. TRIMAZOSIN TRIMAZOSIN (DCI)



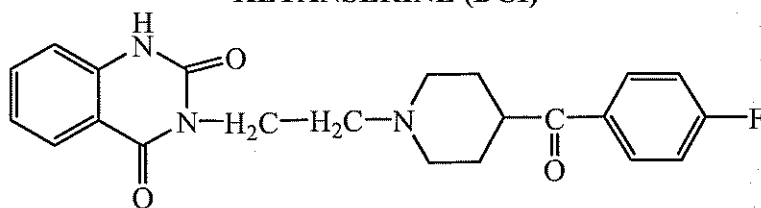
4-(4-amino-6,7,8-trimetoxi-chinazolin-2-il)-1-piperazin-carboxilat de 2-hidroxi-2-metil-propil

Sinonim: CP-19106-1

Descriere. Cristale, p.t. 158-159°C (cloroform/eter diizopropilic). Clorhidrat de trimazosin – *Trimazosin hydrochloride*: cristale albe, p.t. 166-169°C (desc.) [173].

Proprietăți farmacologice. Comparativ cu prazosinul are o afinitate mai redusă pentru receptorii α_1 adrenergici. Scade tensiunea arterială atât prin blocarea receptorilor adrenergici cât și prin creșterea concentrației GMP la nivelul musculaturii netede vasculare [37, 161].

II.2.1.4.7. KETANSERINA KETANSERINE (DCI)



3-[2-[4-(4-fluoro-benzoil)-1-piperidinil]-etil]-chinazolin-2,4-diona

Descriere. Cristale, p.t. 227-235°C (din 4-metil-2-pentanonă), foarte solubile în apă și alcool [170].

Proprietăți farmacologice. Ketanserina este un antagonist serotoninergic cu afinitate ridicată pentru receptorii periferici (5-HT_{2A}); inhibă vasoconstricția, bronhoconstricția și agregarea plachetară serotonin – indusă. Totodată ketanserina este și un blocant al receptorilor α_1 -adrenergici și histaminici H₁. Scade presiunea sanguină la pacienții hipertensivi, cauzând o reducere comparabilă cu cea a antagoniștilor β sau cu cea a diureticelor [50, 58, 170].

Indicații terapeutice. Sub formă de tartrat se indică în hipertensiunea arterială, inclusiv la pacienții diabetici și sindromul Raynaud. Se administrează oral, în doză de 20 mg de 2 ori/zi, crescându-se progresiv (la interval de 4 săptămâni) la 40 mg de 2 ori/zi [170].

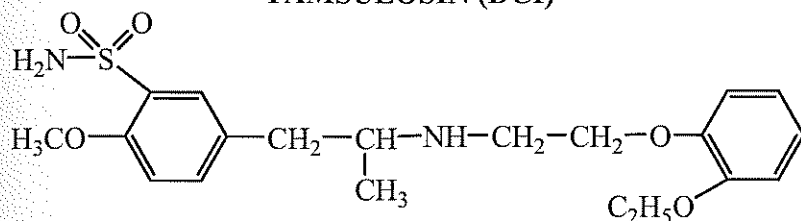
Produse farmaceutice:

- ❖ Perketan;
- ❖ Sufrexal;
- ❖ Serepress.

II.2.1.5. Compuși cu structuri diverse

II.2.1.5.1. TAMSULOSIN

TAMSULOSIN (DCI)



(-)-(R)-5-[2-[[2-(orto-etoxifenoxi)-etil]-amino]-propil]-2-metoxi-benzenesulfonamida

Sinonim: Amsulosin

Descriere. Clorhidrat de tamsulosin – *Tamsulosin hydrochloride*: cristale, p.t. 228-230°C [173].

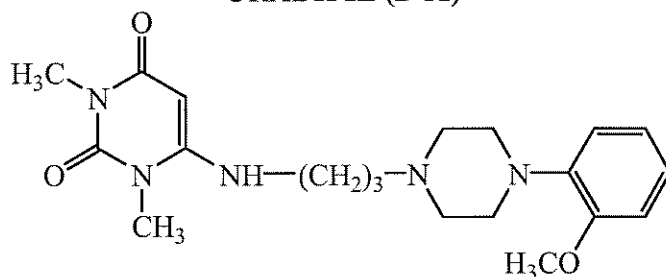
Proprietăți farmacologice. Tamsulosinul este un antagonist al receptorilor α_1 cu selectivitate mai mare pentru subtipurile α_{1A} și α_{1D} , comparativ cu subtipul α_{1B} . Această selectivitate favorizează blocarea receptorilor α_{1A} din prostată și mai puțin a receptorilor α_{1B} prezenți în mușchiul neted vascular [27, 58, 82, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată, având efecte reduse asupra presiunii sanguine. Se administrează oral, inițial în doză de 0,4 mg/zi, crescându-se progresiv (la 2-4 săptămâni) până la o doză de 0,8 mg/zi [36, 94, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Flomax: cps. 0,4 mg;
- ❖ Omnic: cps. 0,4 mg (Yamanouchi, Olanda).

II.2.1.5.2. URADIPIL URADIPIL (DCI)



6-[[[3-[-4-(2-metoxi-fenil)-1-piperazinil]propil]amino-1,3-dimetil-pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Sinonim: B-66256

Descriere. Cristale, p.t. 156-158°C (din apă) [173].

Proprietăți farmacologice. Uradipilul este un agent antihipertensiv acționând atât prin blocarea receptorilor α_1 adrenergici periferici cât și prin mecanism central [170].

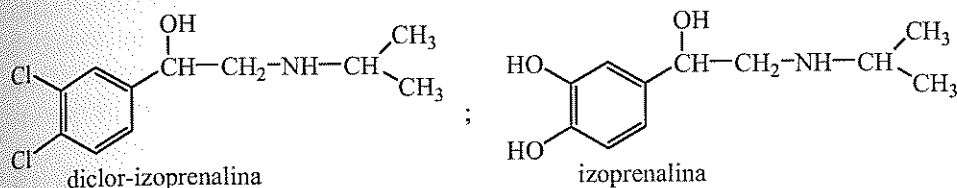
Indicații terapeutice. Se indică în tratamentul hipertensiunii arteriale inclusiv a crizelor hipertensive. Se administrează oral, 30-90 mg de 2 ori/zi. În crizele hipertensive se recomandă *clorhidratul de uradipil* (solubil în apă), în doză de 25 mg, i.v. lent, urmat, dacă este nevoie, de administrarea în perfuzie a unei doze de 9-30 mg/oră [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Mediatsyl: cps. 30 mg, 60 mg;
- ❖ Ebrantil;
- ❖ Eupressyl.

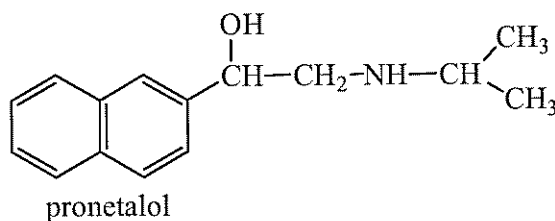
II.2.2. BETA- ADRENOLITICE (BETA-BLOCANTE)

Beta-blocantele sunt substanțe care acționează antagonist, competitiv și reversibil pe receptorii β -adrenergici. Studiile în domeniul β -blocantelor au debutat în 1958 cu descoperirea de către *Powel și Slater* a diclorizoproterenolului (*diclor-izoprenalina*), compus cu structură similară izoproterenolului (izoprenalina; prototipul agoniştilor β -adrenergici), obținut prin înlocuirea celor două grupări hidroxil cu radicali clor.



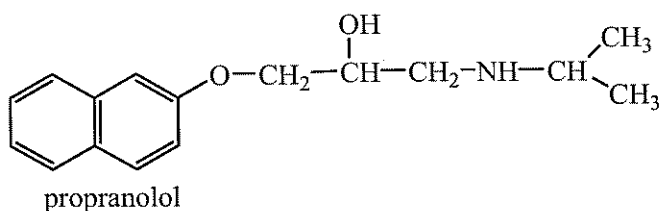
Diclor-izoprenalina s-a dovedit a nu fi un antagonist pur, păstrând într-o oarecare măsură și proprietăți β -agoniste [33, 58].

Următorul β -adrenolitic obținut a fost *pronetalolul*, care deși prezenta o activitate simpatomimetică intrinsecă mai puțin intensă comparativ cu diclor-izoprenalina a fost retras din studiul clinic întrucât s-a constatat că în experimentele pe șoareci a cauzat tumori ale timusului [33].



La doi după aceste constatări, *Black și Stephenson* au descris proprietățile β -blocante ale *propranololului*, compus cu structură apropiată pronetalolului.

Propranololul a fost introdus în terapeutică în 1965 în Anglia și a devenit rapid unul din cele mai studiate și utilizate medicamente, servind totodată și ca standard în aprecierea acțiunii altor β -blocante [33].

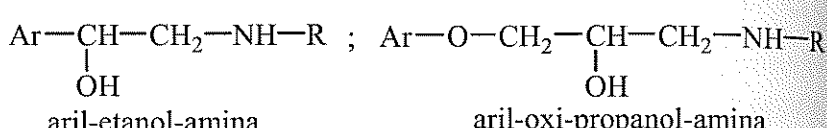


De la descoperirea primului β -blocant în anul 1958, această clasă de medicamente s-a îmbogățit continuu, devenind o grupă terapeutică extrem de importantă atât prin profilul farmacologic cât și prin impresionantul număr de reprezentanți.

Clasificare

✓ *Din punct de vedere structural* β -blocantele aparțin la două clase chimice:

- ❖ Derivați de aril-etanol-amină (prima generație);
 - ❖ Derivați de aril-oxi-propanol-amină (a doua generație).
- Reprezentanții acestei clase au fost obținuți în urma observației conform căreia intercalarea unui radical oxi-metilen în structura derivaților de aril-etanol-amină este favorabilă atât pentru creșterea acțiunii antagoniste cât și pentru scăderea efectelor agoniste [96].



- ❖ Compuși cu structuri diverse (a treia generație): nebivolol.
- ✓ După *afinitatea față de receptori*, β -blocantele pot fi:
- ❖ *β -blocante neselective*, care blochează atât receptorii β_1 cât și receptorii β_2 : propranolol, penbutolol, oxprenolol, carteolol, pindolol, timolol, sotalol, levobunolol, tertatolol, metipranolol, nadolol;
 - ❖ *β -blocante cardioselective*, cu acțiune preponderentă asupra receptorilor β_1 din miocard: acebutolol, bisoprolol, atenolol, esmolol, betaxolol, metoprolol, celiprolol, nebivolol, talinolol, practolol;
- ✓ Întrucât cele mai multe β -adrenolitice prezintă pe lângă acțiunea principală β -blocantă și *alte acțiuni asociate* [27], funcție de aceste acțiuni se clasifică în:
- ❖ β -adrenolitice pure: selective β_1 (atenolol), neselective (timolol, sotalol);
 - ❖ α -adrenolitice: labetalol, carvedilol;
 - ❖ simpatomimetice (agoniști parțiali): pindolol;
 - ❖ tip chinidinic: propranolol, bisoprolol;
 - ❖ simpatomimetice și de tip chinidinic: acebutolol, alprenolol, oxprenolol.

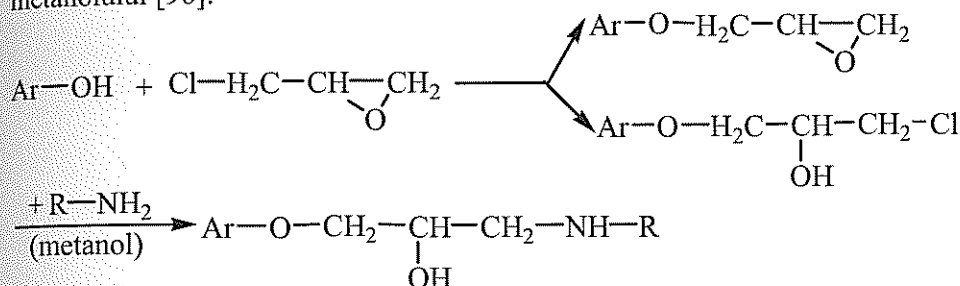
✓ O altă clasificare ține seama de *caracterul hidrofîl sau lipofîl și de coeficientul de partiție octanol/apă* al β -blocantelor [27]:

- ❖ hidrofile (coeficient de partiție <1): atenolol, nadolol, sotalol, nebivolol;
- ❖ lipofile (coeficient de partiție >1): propranolol, oxprenolol, metoprolol, timolol, pindolol, betaxolol, acebutolol.

Metode generale de obținere

Derivații de aril-etanol-amină se obțin prin metoda generală Stoltz.

Derivații de aril-oxi-propanol-amină se obțin prin tratarea epiclorhidrinei cu derivatul fenolic dorit, în prezența unei baze. În funcție de condițiile de reacție se obține ca intermediar fie epoxidul fie clorhidrina corespunzătoare, care, în continuare, reacționează cu derivatul aminic, în exces, în prezența metanolului [96]:



Compușii rezultați conțin un atom de carbon asimetric, prin sinteză obținându-se amestecul racemic. Deși în terapeutică cei mai mulți reprezentanți se utilizează sub forma amestecului racemic, izomerii cei mai activi sunt cei *levogiri* care corespund unei configurații *S* (-) [96].

Relații structură chimică-acțiune farmacologică [33, 58, 96].

❖ Calitatea de antagonist beta este determinată de prezența a trei elemente structurale:

- ✓ nucleul aromatic;
- ✓ catena de β -amino-alcool;
- ✓ amina secundară;

❖ În seria derivaților de *aryl-etanol-amină*, gruparea amino este substituită cu *radicalul izopropil*, iar pe nucleul aromatic, în poziția para, se află un al doilea substituent, în general o grupare *atrăgătoare de electroni* (NO_2 , $-\text{NH-SO}_2\text{-CH}_3$) [33, 96].

❖ Introducerea grupării *oxi-metilenice* între nucleul aromatic (fenil, naftil, heteroaril) și catena de β -amino-alcool intensifică activitatea β -blocantă (seria derivaților de *aryl-oxi-propanol-amină*) [33, 96].

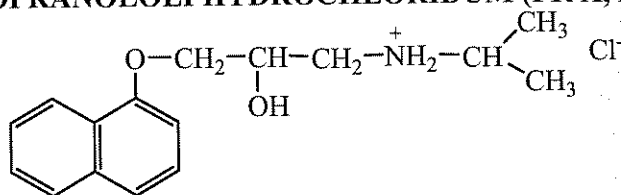
- ✓ nucleul aromatic poate fi substituit în orto, meta, para sau poate fi nesubstituit;
 - ✓ substituția nucleului aromatic în orto conferă activitate β -blocantă generală, neselectivă, superioară substituției în meta sau para;
 - ✓ substituția nucleului aromatic în poziția para cu grupări *acetamido* (practolol, acebutolol, atenolol), *uree disubstituită* (celiprolol, talinolol), *eterice* (metoprolol, betaxolol, bisoprolol), *esterice* (esmolol), concomitent cu absența substituentului din poziția meta, conferă selectivitate pentru receptorii β_1 (antagoniști cardioselectivi);
 - ✓ pentru activitate optimă pe receptorii β , gruparea amino trebuie să fie substituită (*amină secundară*), cei mai favorabili dovedindu-se radicalii *izopropil* și *terț-butil*;
- ❖ Izomerii levogiri care corespund unei configurații S (-) sunt mai activi decât cei dextrogiri și decât amestecul racemic.

II.2.2.1. BETA-ADRENOLITICE NESELECTIVE

➤ Derivați de aril-oxi-propanol-amină

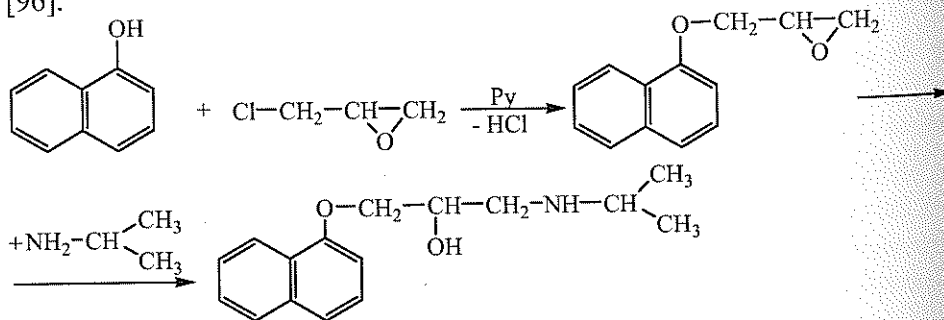
II.2.2.1.1. PROPRANOLOL

PROPRANOLOLI HYDROCHLORIDUM (FR X, DCI)

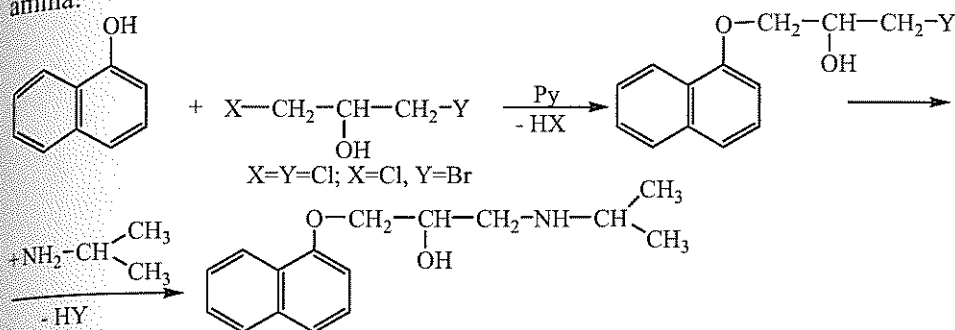


clorhidrat de 1-(izopropil-amino)-3-(1-naftil-oxi)-propan-2-ol

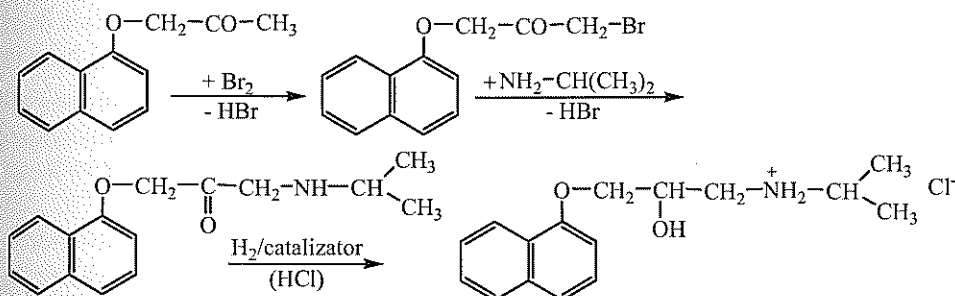
Sinteză. Propranololul se poate obține prin metoda generală, ce constă în tratarea α -naftolului cu epiclorhidrina în prezența piridinei drept catalizator. Prin reacționarea epoxidul rezultat cu izopropil-amina se obține propranolol [96].



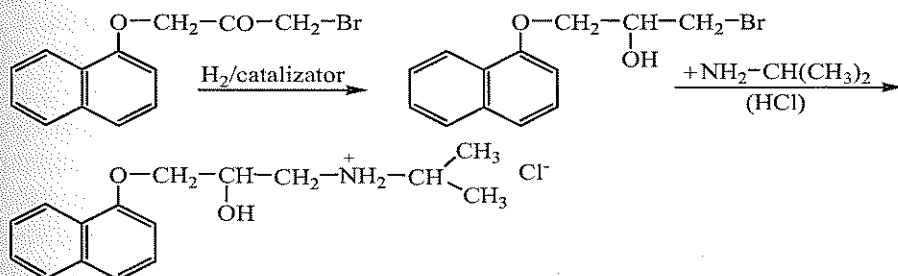
O variantă a acestei metode constă în tratarea α -naftolului cu 1,3-dihalogeno-2-propanol și reacționarea intermediarului rezultat cu izopropil-amina:



O altă metodă de sinteză utilizează ca materie primă 1- α -naftil-oxiacetona, care prin bromurare la catena laterală conduce la 1-naftil-oxi-3-brom-acetona, care în continuare, se condensează cu izopropil-amina. Intermediarul rezultat prin reducerea catalitică a grupării cetonice conduce la clorhidratul de propanolol [165]:

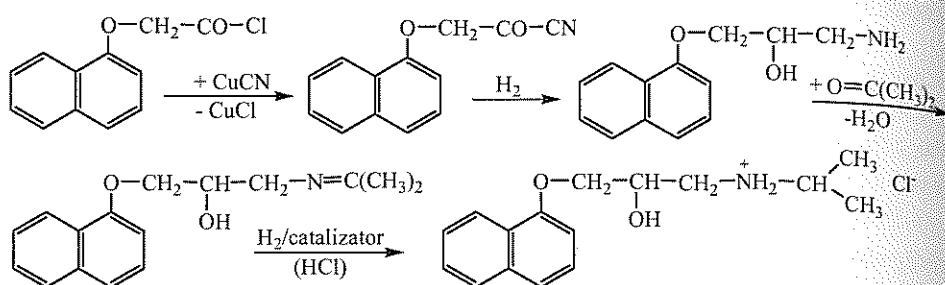


O variantă a acestei metode constă mai întâi în reducerea catalitică a 1-naftil-oxi-3-brom-acetonei, urmată de condensare cu izopropil-amina:



Propanololul se poate obține și prin tratarea clorurii acidului α -naftil-oxiacetic cu cianură de cupru. Nitrilul corespunzător rezultat prin reducere

catalitică (în mai multe etape) și condensare cu acetona conduce la clorhidrat de propranolol [165]:



Descriere. Clorhidratul de propranolol este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, cu gust slab amar și ușor anesteziant. Este ușor solubil în metanol, solubil în alcool și apă, greu solubil în cloroform, practic insolubil în eter. Prezintă un atom de carbon asimetric, enantiomerul S fiind mai activ decât enantiomerul R. În terapeutică se utilizează amestecul racemic [167, 169].

Proprietăți farmacologice. Propranololul este prototipul β -blocantelor, fiind un β -adrenolitic neselectiv, cu afinitate similară pentru receptorii β_1 și β_2 , având și acțiune asociată de tip chinidinic. Enantiomerul S este de 40-100 de ori mai activ decât enantiomerul R ca β -blocant dar prezintă aceeași acțiune de tip chinidinic. Acțiunea de tip chinidinic cu stabilizarea membranei fibrei miocardice (deprimarea funcțiilor miocardului) potențează efectul deprimant cardiac și antiaritmie al propranololului [27, 33, 45].

Proprietăți farmacocinetice. Absorbție digestivă ridicată (90%) datorită lipofiliei crescute; biodisponibilitate redusă datorită metabolizării intense la primul pasaj hepatic. Legare de proteinele plasmatice în proporție de 87%, epurare predominant hepatică, $t_{1/2}$ scurt (3-4 ore), după prima doză, crescând la 4-6 ore după tratament îndelungat [27, 28]. Efectul se instalează după 1-4 ore [36].

Indicații terapeutice. Se indică în angina pectorală, HTA, tahiaritmii. În HTA se asociază cu hidralazina, care crește absorbția propranololului, iar acesta antagonizează tahicardia reflexă produsă de hidralazină; nu se recomandă în urgențe. În angina pectorală se administrează oral în doză de 10 mg de 3-4 ori/zi crescându-se treptat până la o doză totală de 200 mg/zi. În HTA se recomandă o doză de 40-160 mg/zi, repartizată în 2-4 prize, maxim 200-300 mg/zi. Sub formă de soluție oftalmică 1% se indică în glaucom cronic, 1-2 picături/zi, în sacul conjunctival [27, 36].

Produse farmaceutice:

- ❖ Propranolol: cp. 10 mg, 40 mg (Sicomed, Arena, Remedia, Bioeel, Aesculap, Sintofarm; România);

a clorhidrat

H_2-NH_2

$O=C(CH_3)_2$
-H₂O

$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_3 \end{array} \quad Cl^-$

stalină albă
t. Este ușor
rm, practic
erul S fiind
amestecul

olocantelor,
ptorii β_1 și
de 40-100
ntă aceeași
membranei
ază efectul

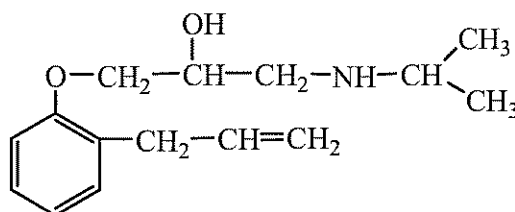
%) datorită
i intense la
ie de 87%,
ă, crescând
ă după 1-4

iaritmii. În
olului, iar
nă; nu se
doză de 10
0 mg/zi. În
ize, maxim
în glaucom

dia, Bioeel,

- ❖ Propranolol: sol. inj. 5 mg/ml (Sicomed, România);
- ❖ N-Propranolol: cp. 10 mg, 40 mg (Nordfarm, România);
- ❖ Propranolol: sol. oft. 1% (Biofarm, România);
- ❖ Inderal: cp 10 mg, 40 mg, sol. inj. 1mg/ml;
- ❖ Distonocalm: cp. (propranolol 15 mg, amital sodic 25 mg, alcaloizi din rădăcina de Atropa belladonna 0,25 mg, alcaloizi din Secale cornutum 0,30 mg) (Sicomed, România);
- ❖ Calmogen: cps. (propranolol clorhidrat 10 mg, hidroxizin clorhidrat 10 mg, alcaloizi din rădăcina de Atropa belladonna, sulfat de atropină 0,2 mg, dihidroergotoxin metansulfonat 0,3 mg) (Europharm, România).

II.2.2.1.2. ALPRENOLOL ALPRENOLOL (DCI)



1-izopropil-amino-3-(orto-alil-fenoxi)-2-propanol

Descriere. Clorhidrat de alprenolol – *Alprenolol hydrochloride*: cristale, p.t. 107-109°C (din acetat de etil), foarte solubile în apă, solubile în alcool și diclormetan [170, 173].

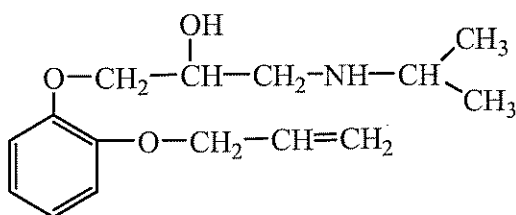
Proprietăți farmacologice. Alprenololul este un β -adrenolitic neselectiv, cu activitate simpatomimetică intrinsecă și acțiune asociată de tip chinidinic. Se metabolizează în ficat la 4-hidroxi-alprenolol, metabolit activ. Alprenololul are $t_{1/2}$ de aproximativ 3 ore, în timp ce pentru metabolitul său activ $t_{1/2}$ este de 20 minute [1, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în tulburări cardiovasculare: tulburări de ritm cardiac, angina pectorală și HTA. Se administrează oral, în doză de 400 mg/zi, crescându-se săptămânal până la o doză totală de 800 mg/zi (hipertensiune arterială) sau 200-400 mg/zi (angina pectorală, aritmii cardiace). În situații de urgență se poate administra și parenteral [170, 172].

Produse farmaceutice:

- ❖ Aptin: dj. 50 mg, 200 mg; sol. inj. 1mg/ml (Germania);
- ❖ Gubernal (Germania).

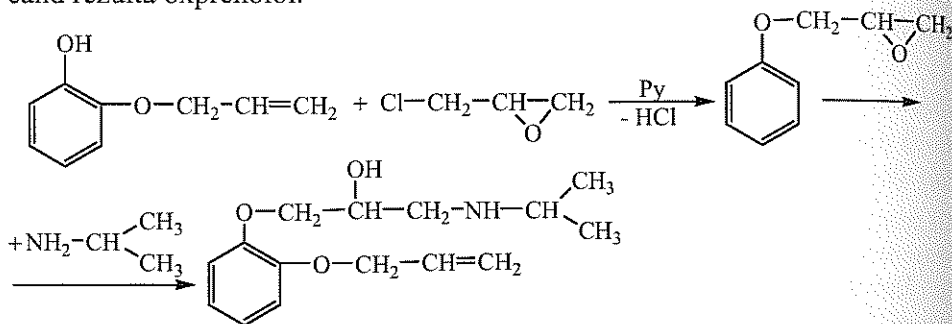
II.2.2.1.3. OXPRENOLOL OXPRENOLOL (DCI)



1-izopropil-amino-3-(orto-alil-oxi-fenoxi)-2-propanol

Oxprenololul a fost introdus în terapeutică în 1970 în Elveția sub forma produsului farmaceutic Trasicor.

Sinteză. Se obține prin tratarea orto-alil-oxi-fenolului cu epiclorhidrină, în prezența piridinei. Epoxidul rezultat se supune reacției cu izopropil-amina, când rezultă oxprenolol.



Descriere. Cristale, p.t. 78-80° (din hexan). Clorhidrat de oxprenolol – *Oxprenolol hydrochloride*: pulbere cristalină albă, p.t. 107-109°C, foarte solubilă în apă, solubilă în alcool, practic insolubilă în eter. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 4,5 și 6 [170, 173].

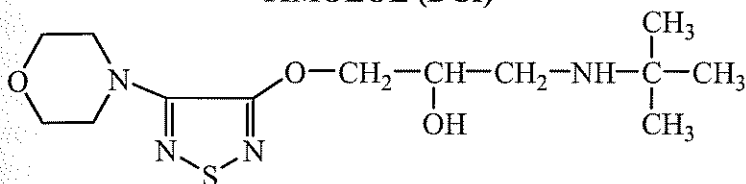
Proprietăți farmacologice. Oxprenololul este un β -adrenolitic neselectiv, cu activitate simpatomimetică intrinsecă și acțiune asociată de tip chinidinic. Are o absorbție digestivă de 70-90% și se excretă predominant renal. Lipofilia moderată îi permite traversarea barierei hemato-encefalice [73, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în principal în angina pectorală și HTA, administrându-se oral în doză de 80-160-320 mg/zi, repartizată în 1-2 prize. Se mai recomandă în aritmii cardiace, oral, 20-40 mg de 2-3 /zi; după infarct miocardic, 40 mg de 2 ori/zi, i.v. lent; stări anxioase, oral, 40-80 mg/zi [36].

Produce farmaceutice:

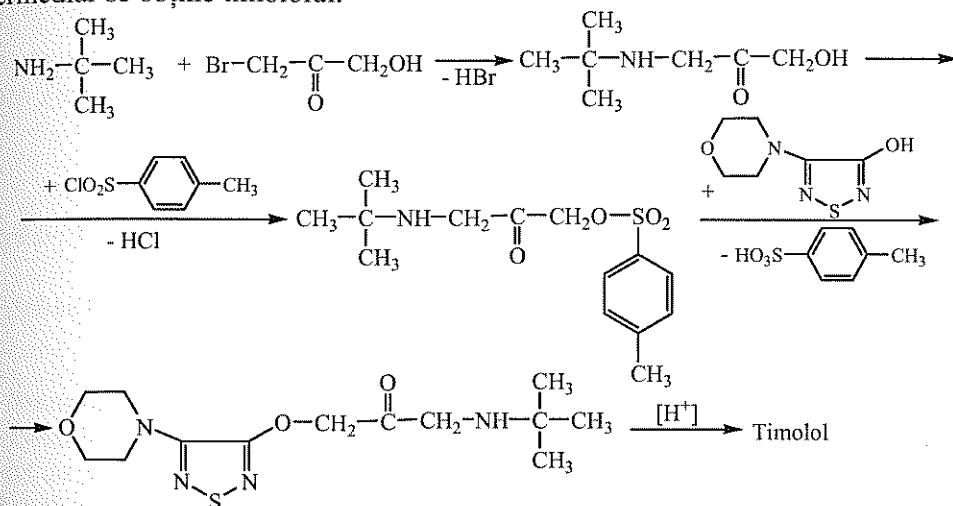
- ❖ Oxprenolol: dj. 40 mg (Terapia, România);
- ❖ Trasicor: cp. film. 40 mg (Ciba, Elveția);
- ❖ Slow-Trasicor: cp. 40 mg (Ciba, Elveția).

II.2.2.1.4. TIMOLOL TIMOLOL (DCI)



1-(1,1-dimetil-etil-amino)-3-[4-(4-morfolinil)-1,2,5-tiazol-3-il]-oxi-2-propanol

Sinteza. În sinteza timololului se utilizează ca materii prime terț-butil-amina și brom-acetolul. Terț-butil-amino-acetolul rezultat, se tratează cu clorura acidului-para-toluen-sulfonic, iar intermediarul obținut se supune reacției cu 3-(4-morfolinil)-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol. Prin reducerea 1-(terț-butil-amino)-3-(4-morfolinil)-1,2,5-tiadiazol-4-il-oxi-acetonei formate ca intermediar se obține timololul.



Descriere. Timolol hemihidrat – *Timolol hemihydrate*: pulbere cristalină, solubilă în alcool, puțin solubilă în apă. Hidrogen maleat de timolol – *Timolol hydrogen maleate*: pulbere cristalină, p.t. 201,5-202,5°C (din alcool), solubilă în apă, alcool, metanol; puțin solubilă în cloroform; practic insolubilă în eter. Soluția apoasă 2% are pH-ul cuprins între 3,8 și 4,3. Prezintă un atom de carbon asimetric, ceea ce determină existența izomerilor optici [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Timololul este un β-adrenolitic neselectiv, pur, fără activitate simpatomimetică intrinsecă, lipofil. Scade secreția umorii apoase și presiunea intraoculară. Sub formă de maleat se indică în tratamentul glaucomului cu unghi deschis, efectul obținut fiind comparabil cu cel al pilocarpinei și efedrinei. Spre deosebire de acestea nu provoacă mioză și nu

influențează acomodarea. Dacă la nivel ocular enantiomerul S s-a dovedit a fi de aproximativ 3 ori mai activ decât enantiomerul R, în ce privește efectele cardiovasculare studiile au evidențiat că enantiomerul S este de aproximativ 50-90 de ori mai activ [96]. Reduce rapid (în aproximativ 20 minute) presiunea intraoculară, efectul maxim se atinge după 1-2 ore iar acțiunea durează până la 24 ore. În tratament prelungit se poate produce o diminuare a efectului. Are o absorbție digestivă bună iar $t_{1/2}$ este de aproximativ 4 ore [27, 33, 36].

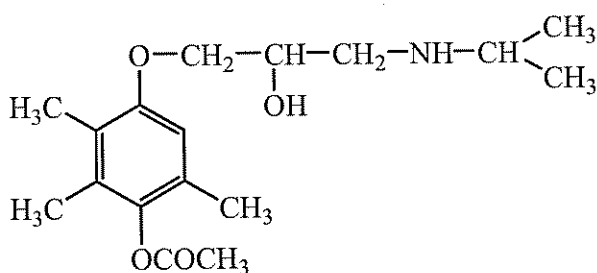
Indicații terapeutice. Se indică în glaucom, hipertensiune arterială, angină pectorală, infarct de miocard, profilaxia migrenei [133, 147, 170]. În glaucom se administrează sub formă de soluție 0,25% câte o picătură de 2 ori pe zi în sacul conjunctival. În caz de ineficacitate se poate utiliza soluția 0,50%, câte o picătură de 2 ori pe zi. Oral, se administrează în doză de 10-40 mg/zi (hipertensiune); 10-15 mg/zi (angina pectorală); 10-20 mg/zi (profilaxia migrenei). În infarctul acut de miocard se recomandă 5 mg de 2 ori/zi, 2 zile (în zilele 7 și 28, după infarct), crescându-se progresiv la 10 mg de 2 ori/zi [37, 170].

Reacții adverse. Cele mai frecvent întâlnite efecte adverse sunt bradicardia și bronhospasmul (la pacienți cu afecțiuni bronhospastice), efecte ce se pot produce chiar după administrare locală [36].

Produse farmaceutice:

- ❖ Timorom: sol. oft. 0,25% (Biofarm, România);
- ❖ Timo-gal: sol. oft. 0,25%, 0,5% (Pharmaplant Biogalenica, România);
- ❖ Timolol maleat: sol. oft. 0,25%, 0,5% (Epico, Egipt);
- ❖ Timoptic: sol. oft. 0,25%, 0,5% (Merck Sharp & Dohme, Olanda);
- ❖ Arutimol: sol. oft. 0,25%, 0,5% (Ankerpharm, Germania);
- ❖ Nyolol: gel oft. 0,1% (Novartis, Elveția);
- ❖ Blocadren: cp. 5mg, 10 mg, 20 mg.

II.2.2.1.5. METIPRANOLOL METIPRANOLOL (DCI)



1-(4-acetiloxi-2,3,5-trimetil-fenoxi)-3-izopropil-amino-2-propanol

Sinonim: Methypranol, Trimepranol, VUFB-6453

Descriere. Cristale, p.t. 105-107°C (din ciclohexan), foarte solubile în alcool (95%), cloroform, benzen; puțin solubile în eter; practic insolubile în apă. Clorhidrat de metipranolol – *Metipranolol hydrochloride*: cristale, solubile în apă [170, 173].

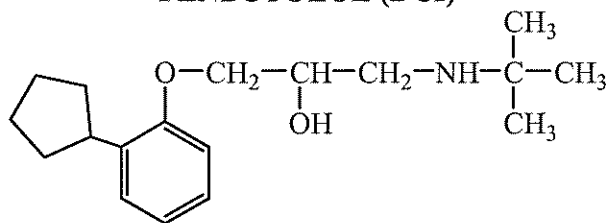
Proprietăți farmacologice. Metipranololul este un β -adrenolitic neselectiv (β_1 , β_2), fără activitate simpatomimetică intrinsecă și acțiune asociată de tip chinidinic [33, 58, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în tulburări de ritm cardiac (10 mg/zi, doza poate fi crescută în funcție de ritmul cardiac), angină pectorală (80-120 mg/zi), HTA (40-80 mg/zi), glaucom cu unghi deschis (soluție 0,1% sau 0,3%, 1-2 pic. de 2 ori/zi), afecțiuni neuropsihice (10-30 mg/zi) [96, 170, 174].

Produse farmaceutice:

- ❖ Trimepranol: cp. 10 mg, 40 mg (Spofa, Cehia);
- ❖ Optipranolol: sol. oft. 0,3%.

II.2.2.1.6. PENBUTOLOL PENBUTOLOL (DCI)



(S)-1-(terț-butil-amino)-3-(o-ciclopentil-fenoxi)-2-propanol

Sinonim: HOE-893d; HOE-39-893d (sulfat)

Descriere. Cristale, p.t. 68-72°C, solubile în metanol, alcool și cloroform. Sulfat de penbutolol – *Penbutolol sulfate*: cristale, p.t. 216-218°C, solubile în metanol, puțin solubile în apă, practic insolubile în ciclohexan [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Penbutololul este un β -blocant neselectiv, cu activitate simpatomimetică intrinsecă și lipofilie crescută. Se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal, concentrația plasmatică maximă se atinge după 1-3 ore, $t_{1/2}$ plasmatic este de 20 ore [58, 144, 170].

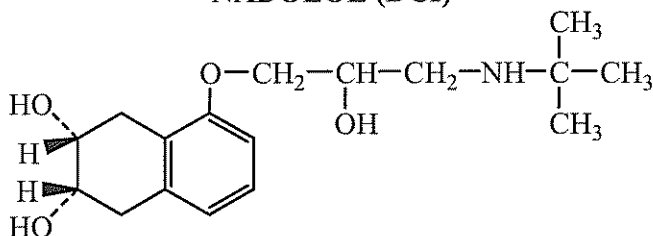
Indicații terapeutice. Sub formă de sulfat se indică în HTA și în tratamentul pe termen lung al anginei pectorale. Se administrează oral în doză de 20 mg/zi, crescându-se progresiv până la o doză maximă de 40-80 mg/zi [58, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Levatol: cp. 20 mg;
- ❖ Betapressin.

II.2.2.1.7. NADOLOL

NADOLOL (DCI)



1-(terț-butil-amino)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-cis-6,7-dihidroxi-1-naftil-oxi)-2-propanol

Sinonim: SQ-11725

Descriere. Pulbere cristalină albă, p.t. 124-136°C, solubilă în apă la pH 2, puțin solubilă în apă la pH 3-10; foarte solubilă în alcool și metanol; puțin solubilă în cloroform, diclormetan și alcool izopropilic; practic insolubilă în acetonă, benzen, eter etilic, hexan [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Nadololul este un β -blocant neselectiv, hidrofil. Biodisponibilitatea este de aproximativ 35%, $t_{1/2}$ este de 20 ore, ceea ce permite administrarea în doză unică pe zi. Are o solubilitate redusă în lipide, ceea ce explică concentrațiile scăzute înregistrate la nivel cerebral [33, 45, 58, 170].

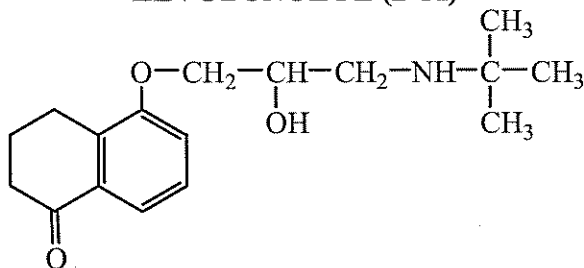
Indicații terapeutice. Se indică în tratamentul HTA, anginei pectorale, aritmiilor cardiace, hipertiroidism și în profilaxia migrenei. Se administrează oral în doză unică pe zi de 40 mg, crescând treptat doza până la 160-240 mg/zi [45, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Corgard: cp. 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg;
- ❖ Solgol.

II.2.2.1.8. LEVOBUNOLOL

LEVOBUNOLOL (DCI)



5-[3-(terț-butil-amino)-2-hidroxi-propil-oxi]-3,4-dihidro-naftilona

Sinonim: l-bunolol, W-6421A

Descriere. Clorhidrat de levobunolol – *Levobunolol hydrochloride*: cristale albe sau slab roz, p.t. 209-211°C (din metanol-eter), foarte solubile în apă, solubile în alcool. Soluția apoasă 5% are pH-ul cuprins între 4,5 și 6,5 [170, 173].

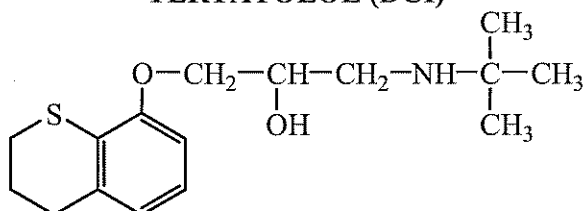
Proprietăți farmacologice. Levobunolol este un β -blocant neselectiv, lipsit de activitate simpatomimetică intrinsecă și acțiune asociată de tip chinidinic [170].

Indicații terapeutice. Se indică în tratamentul glaucomului cu unghi deschis, sub formă de soluție oftalmică 0,25-0,5%, 1-2 picături de 1-2 ori/zi, în sacul conjunctival [33, 52, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Betagan: sol. oft. 0,25%, 0,5%;
- ❖ Vistagan.

II.2.2.1.9. TERTATOLOL TERTATOLOL (DCI)



1-(terț-butil-amino)-3-(tiocroman-8-il-oxi)-2-propanol

Sinonim: S-2395

Descriere. Cristale, p.t. 70-72°C (din hexan). Clorhidrat de tertatolol – *Tertatolol hydrochloride*: cristale, p.t. 180-183°C (din acetonitril) [33, 170].

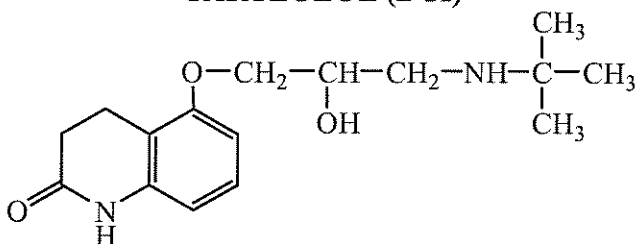
Proprietăți farmacologice. Tertatololul este un β -blocant neselectiv, fără activitate simpatomimetică intrinsecă și acțiune asociată de tip chinidinic. Se absoarbe pe cale digestivă în proporție de 85%, concentrația plasmatică maximă se obține în decurs de o oră de la administrare, se metabolizează hepatic și se excretă predominant renal. $T_{1/2}$ este de 3 ore [33, 36, 58, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în tratamentul HTA singur sau asociat cu alte antihipertensive și în aritmiile cardiace, în doză unică de 5 mg/zi, dimineata, înainte, în timpul sau după micul dejun [33, 58, 37, 103].

Produse farmaceutice:

- ❖ Evartan: cp. 5 mg (Servier, Franța).

II.2.2.1.10. CARTEOLOL CARTEOLOL (DCI)



5-[(1,1-dimetil)-etil-amino-2-hidroxi-propoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinona

Descriere. Clorhidrat de carteolol – *Carteolol hydrochloride*: cristale, p.t. 278°C (din etanol), solubile în apă; puțin solubile în alcool și acid acetic glacial; practic insolubile în eter. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 5,0 și 6,0 [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Carteololul este un β -blocant neselectiv, cu slabă activitate simpatomimetică intrinsecă. Sub formă de clorhidrat se absoarbe bine din tractul gastro-intestinal, concentrația plasmatică maximă se atinge după 1-3 ore, $t_{1/2}$ plasmatic este de 5-6 ore [75, 170].

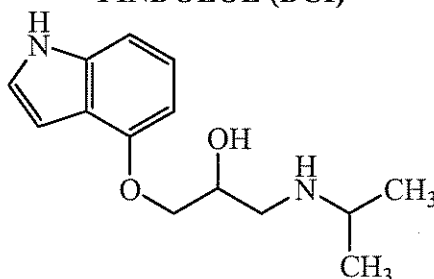
Indicații terapeutice. Se indică în hipertensiunea arterială, angina pectorală, aritmii cardiace, hipertensiunea intraoculară și glaucom cu unghi deschis. În HTA și angina pectorală (tratament pe termen lung) se administrează oral, în doză de 2,5 mg/zi asociat cu un diuretic. Se poate crește progresiv doza până la 10 mg/zi. Pentru administrare locală (glaucom) se recomandă 1 pic./zi în sacul conjunctival, eventual 2 pic./zi, sub formă de soluție 1% sau 2%. Doza de 10-30 mg/zi, oral, se recomandă în angina pectorală și aritmii cardiace [37, 58, 172].

Reacții adverse. La administrare locală (soluție oftalmică) poate produce ca efecte secundare scăderea secreției lacrimale, iritație oculară, diplopie și ptoză palpebrală [58].

Produse farmaceutice:

- ❖ Carteol: sol. oft. 1%, 2%; cp. 2,5 mg, 5 mg (Sifi, Italia);
- ❖ Ocupress;
- ❖ Arteoptic.

II.2.2.1.11. PINDOLOL PINDOLOL (DCI)



1-(1H-indol-4-il-oxi)-3-[(1-metil-etil)-amino]-2-propanol

Sinonim: Prinodolol, Prindolol, LB-46

Descriere. Pulbere cristalină albă, p.t. 171-173°C, practic insolubilă în apă; puțin solubilă în metanol [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Pindololul este un β -blocant neselectiv, cu activitate simpatomimetică intrinsecă și slabă acțiune de tip chinidinic. Totodată acționează și ca antagonist la nivelul receptorilor serotoninergici (5HT_{1A}). Se absoarbe complet din tractul gastro-intestinal, concentrația plasmatică maximă se atinge după 1-2 ore, $t_{1/2}$ plasmatic este de 3-4 ore [5, 58, 170].

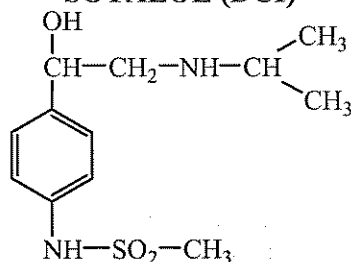
Indicații terapeutice. Se indică în hipertensiunea arterială, angină pectorală, aritmii cardiace și glaucom. Se administrează oral, 5 mg de 2-3 ori/zi (hipertensiunea arterială); 2,5-10 mg de 3 ori/zi (angina pectorală); în glaucom se utilizează sub formă de soluție oftalmică 0,5% sau 1% [33, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Visken: cp. 5 mg;
- ❖ Pectobloc: cp. 5 mg;
- ❖ Pinbetol.

➤ *Derivați de aril-etanol-amină*

II.2.2.1.12. SOTALOL SOTALOL (DCI)



4-(1-hidroxi-2-izopropil-amino-etil)-metan-benzensulfonamida

Sinonim: HJ-1999 (clorhidrat)

Descriere. Clorhidrat de sotalol – *Sotalol hydrochloride*: pulbere cristalină albă, p.t. 206,5-207°C (desc.), foarte solubilă în apă; solubilă în alcool; puțin solubilă în cloroform; practic insolubilă în diclormetan. Soluția apoasă 5% are pH-ul cuprins între 4,0 și 5,0 [170, 174].

Proprietăți farmacologice. Sotalolul este un β -blocant neselectiv, pur, hidrofil. Totodată este un blocant al canalelor ionice de K^+ , întârzie repolarizarea ventriculară și s-a dovedit eficace pentru reducerea ritmului sinusal în tahiaritmii. Are o absorbție digestivă completă, picul plasmatic se obține la 2-5 ore de la administrare, $t_{1/2}$ este mare (10-15 ore) [20, 33, 58, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează în principal ca antihipertensiv și antiaritmie (clasa III), dar s-a dovedit a fi eficient și în angina pectorală și în terapia post-infarct miocardic. Dacă enantiomerul (R) este de 30-60 de ori mai activ ca β -blocant, cei doi enantiomeri au aceeași potență ca antiaritmie, ceea ce face să întrezărim posibila utilizare pe viitor a enantiomerului (S) ca antiaritmie fără efecte β -blocante [96]. Se administrează oral, în HTA, inițial 160 mg/zi în 1-3 prize; se poate crește până la 600 mg de 1-2 ori/zi. În angina pectorală se recomandă 160-600 mg/zi, în aritmii 120-480 mg/zi, iar post-infarct miocardic 320 mg/zi [22, 36, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Als-Sotalol: cp. 80 mg, 160 mg (Alsifcom, România);
- ❖ Sotalol AL: cp. 80 mg, 160 mg (Aliud, Germania);
- ❖ Darob, Darob Mite: cp. 80 mg, 160 mg (Knoll, Germania);
- ❖ Sotalex: cp. 160 mg, sol. inj. 10 mg/ml (Bristol-Myers, Germania);

II.2.2.2. ADRENOLITICE β_1 -SELECTIVE (BETA-BLOCANTE CARIOSELECTIVE)

Punerea în evidență a eficienței β -blocantelor în tratamentul afecțiunilor cardiovasculare cum ar fi HTA, a stimulat cercetarea pentru obținerea de noi compuși cardioselectivi. Antagoniștii β_1 -selectivi au afinitate mai mare pentru receptorii β_1 cardiaci față de receptorii β_2 din alte țesuturi. Astfel de compuși prezintă cel puțin două avantaje deosebite [58]:

- ✓ întrucât nu antagonizează receptorii β_2 localizați la nivel bronhiolar, compușii oferă, cel puțin teoretic, siguranță pacienților cu bronșite astmatiforme și astm bronșic;

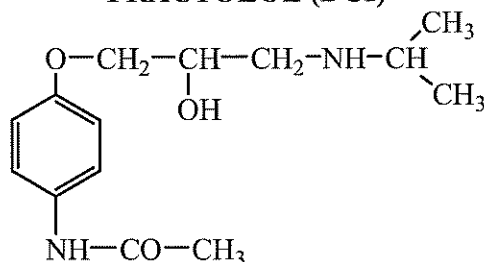
- ✓ nu blochează receptorii β_2 vasculari care mediază vasodilatația, ceea ce explică incidența scăzută a creșterii rezistenței periferice, efect secundar întâlnit destul de frecvent în cazul administrării β -blocantelor neselective.

Cardioselectivitate este dependentă de doză; este foarte evidentă la doze relativ mici și dispare la doze mari necesare uneori în tratamentul hipertensiunii arteriale, când pot să apară și efecte de blocare a receptorilor β_2 [58, 96, 150].

➤ Derivați de aril-oxi-propanol-amină

II.2.2.2.1. PRACTOLOL

PRACTOLOL (DCI)

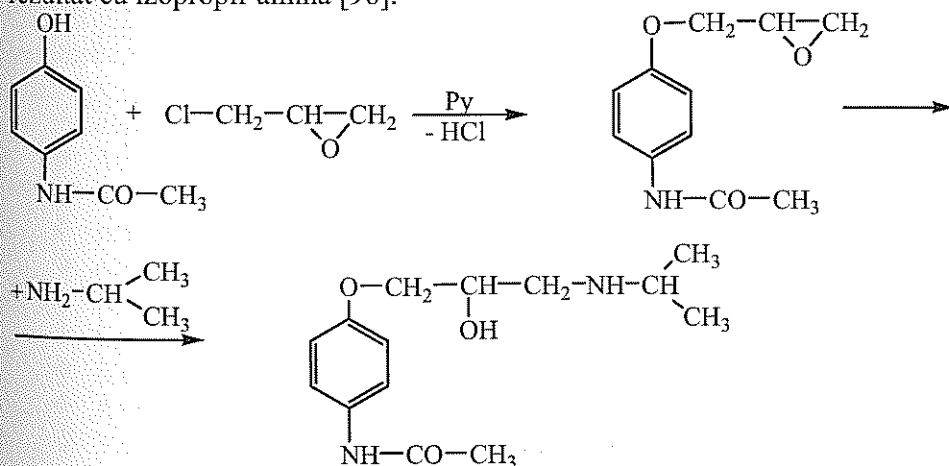


1-(izopropil-amino)-3-(4-acetil-amino-fenoxi)-2-propanol

Practololul este primul antagonist β_1 selectiv, introdus în terapeutică în 1970, în Anglia, sub forma produsului farmaceutic Eraldin.

Sinonim: AY-21011, ICI-50172

Sinteză. Practololul se obține prin reacționarea 4-acetil-amino-fenolului (paracetamol) cu epichelorhidrină, reacție urmată de tratarea derivatului epoxi rezultat cu izopropil-amina [96].



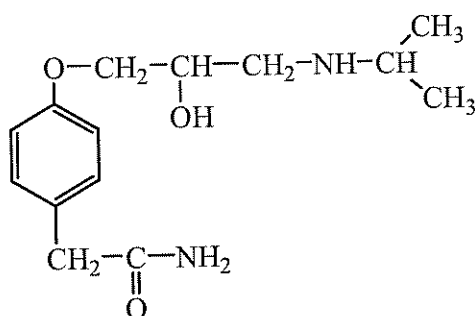
Descriere. Cristale, p.t. 134-136°C, solubile în izopropanol. Clorhidrat de practolol – *Practolol hydrochloride*: cristale, p.t. 130-131,5°C (din dioxan) [170, 173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. S-a dovedit a fi eficient în aritmii cardiace și angina pectorală de efort, în doză de 100 mg de 2-3 ori/zi, administrat oral. În multe țări a fost abandonat datorită unor grave efecte secundare de tip sindrom oculo-cutanat [96, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Eraldin;
- ❖ Dalzic.

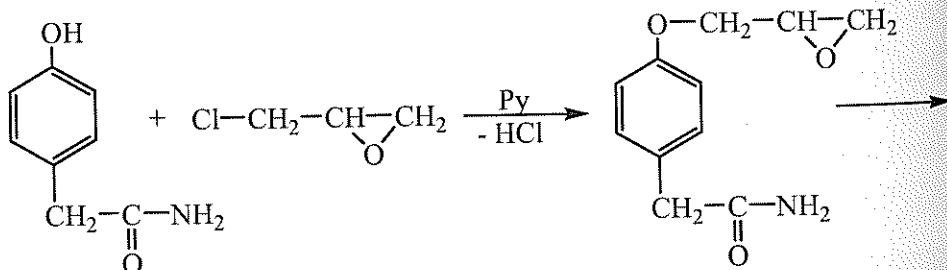
II.2.2.2. ATENOLOL ATENOLOL (DCI)

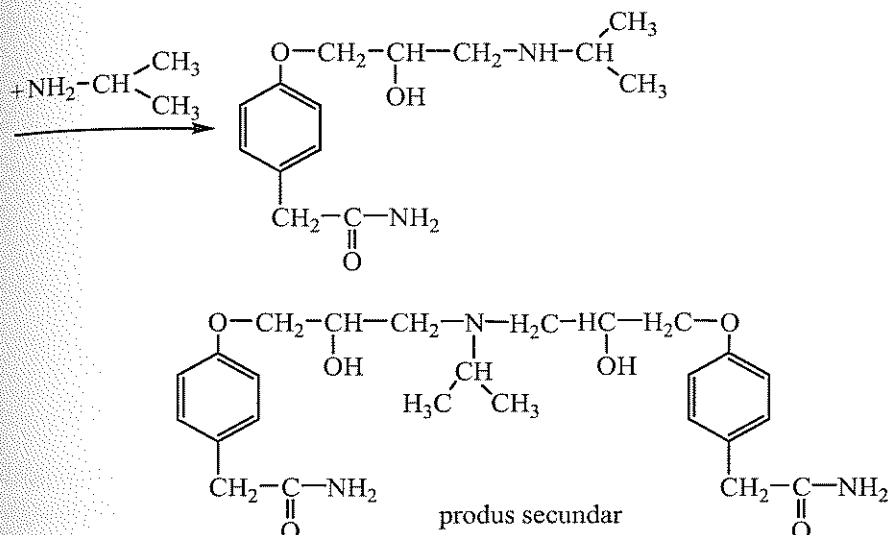


2-[4-[2-hidroxi-3-izopropilamino)-propoxi]-fenil]-acetamida

Sinonim: ICI-66082

Sinteză. Se obține prin tratarea 4-hidroxi-fenil-acetamidei cu exces de epiclorhidrină în mediu bazic creat de piridină. Intermediarul epoxid rezultat reacționează în continuare cu izopropil-amina în exces. În absența unui exces de izopropil-amină atenololul format poate reacționa cu intermediarul epoxid, rezultând un produs secundar, care scade randamentul în atenolol [96].





Descriere. Pulbere cristalină albă, p.t. 146-148°C (din acetat de etil), foarte solubilă în metanol; solubilă în acid acetic și DMSO; puțin solubilă în alcool (96%), apă și izopropanol; foarte puțin solubilă în acetonă și dioxan; practic insolubilă în acetonitril, cloroform și eter etilic [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Atenololul este un β_1 -adrenolitic selectiv, fără activitate simpatomimetică intrinsecă. Este foarte hidrofil și traversează bariera hemato-encefalică în proporție mică. Absorbție digestivă incompletă (50%), $t_{1/2}$ este mediu (5-9 ore), iar latența este de 1-4 ore [33, 58, 170].

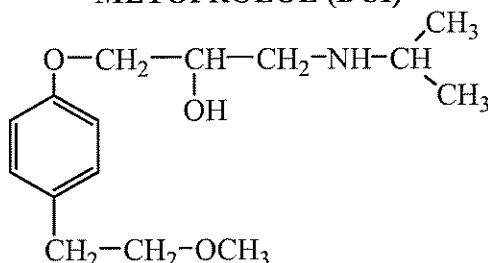
Indicații terapeutice. Se indică în hipertensiunea arterială, angina pectorală, aritmii cardiace, infarct de miocard și ca tratament profilactic al migrenei. Sub forma amestecului racemic se administrează oral, în doză unică, 50-100 mg/zi, în HTA și profilaxia migrenei și până la 200 mg/zi în angina pectorală. La pacienții vârstnici cu hipertensiune sistolică se poate administra în asociere cu un diuretic [33, 36, 58]. În aritmiile cardiace se recomandă administrarea i.v. a 2,5 mg – 10 mg; în infarctul acut de miocard tratamentul trebuie instituit în primele 12 ore, recomandându-se administrarea a 2,5 mg, i.v., urmată la 15 minute de o doză de 50 mg, oral [58, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Atenolol: cp. 50 mg, 100 mg (LaborMed Pharma, România);
- ❖ Atenolol: cp. 50 mg, 100 mg (Armedica, România);
- ❖ Atenolol: cp. 50 mg (Larofarm, România);
- ❖ Atenolol: cp. 50 mg, 100 mg (Terapia, România);
- ❖ Atenocor: cp. 50 mg, 100 mg (Helcor, România);
- ❖ Ephitensin: cp. 100 mg (Europharm, România);
- ❖ Blocotenol: cp. 50 mg, 100 mg (Biochemie, Austria);
- ❖ Atenosan: cp. 50 mg, 100 mg (Sanofi Synthelabo, Franța);
- ❖ Vascoten: cp. 100 mg (Medochemie, Cipru).

II.2.2.2.3. METOPROLOL

METOPROLOL (DCI)



1-izopropil-amino-3-[p-(2-metoxi-etil)-fenoxi]-2-propanol

Sinonim: CGP-2175

Descriere. Tartrat de metoprolol – *Metoprolol tartrate*: pulbere cristalină albă, foarte solubilă în apă; solubilă în alcool, cloroform, diclormetan; puțin solubilă în acetonă; insolubilă în eter etilic. Soluția apoasă 2% are pH-ul cuprins între 6,0 și 7,0 [170, 173].

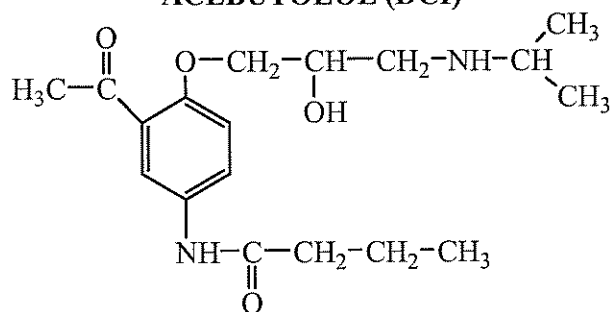
Proprietăți farmacologice. Metoprololul este un β_1 -adrenolitic selectiv, lipofil, pur, fără activitate simpatomimetică intrinsecă. Absorbția orală este rapidă și aproape completă (85%) și crește prin administrarea concomitentă cu alimentele. Biodisponibilitatea este relativ redusă (40%) datorită metabolizării la primul pasaj hepatic. $T_{1/2}$ este de 3-4 ore, latența de 1-4 ore [27, 33, 170].

Indicații terapeutice. Sub formă de *tartrat*, *succinat* sau *fumarat* se indică în HTA, profilaxia crizelor de angină pectorală, aritmii cardiace și în infarctul acut de miocard. Alte indicații includ hipertiroidismul și profilaxia crizelor migrenoase [8, 27, 170]. În hipertensiunea arterială se administrează oral, 100 mg/zi în 1-2 prize, 100 mg de 2 ori/zi sau 200 mg/zi în doză unică, dimineața. Pentru profilaxia crizelor de angină se administrează inițial 50 mg/zi în 1-2 prize; în funcție de efect doza poate fi crescută săptămânal [37].

Produse farmaceutice:

- ❖ Betaprol: cp. 50 mg, 100 mg (Helcor, România);
- ❖ Metoprolol: cp. 50 mg, 100 mg (LaborMed Pharma, România);
- ❖ Metoprolol : cp. 50 mg, 100 mg (Terapia, România);
- ❖ Metoprolol: cp. 100 mg (Promedic, România);
- ❖ Metoprolol: cp. 100 mg (Arena Group, România);
- ❖ Metoprolol: sol. inj. 1 mg/ml (INCDCF, România);
- ❖ Metovim – 50, -100: cp. 50 mg, 100 mg (Vim Spectrum, România);
- ❖ Betaloc: sol. inj. 1 mg/ml (Astra, Suedia);
- ❖ Betaloc Zoc: cp. 50 mg, 100 mg, 200 mg (Astra, Suedia);
- ❖ Bloxan: cp. 100 mg (Krka, Slovenia);
- ❖ Egiloc: cp. 25 mg, 50 mg, 100 mg (Egis, Ungaria).

II.2.2.2.4. ACEBUTOLOL ACEBUTOLOL (DCI)

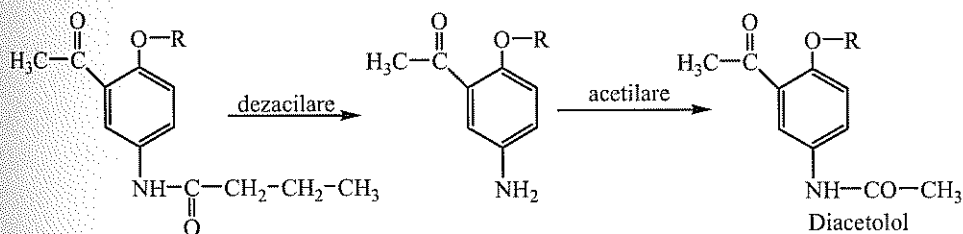


3-acetil-4-[(2-hidroxi-3-izopropil-amino)-propoxi]-butiranilida

Sinonim: IL-17803A (clorhidrat)

Descriere. Cristale, p.t. 119-123°C. Clorhidrat de acebutolol - *Acebutolol hydrochloride*: pulbere cristalină albă, foarte solubilă în apă și alcool; puțin solubilă în acetonă și diclormetan; practic insolubilă în eter. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 5,0 și 7,0 [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Acebutololul este un blocant β_1 selectiv, cu slabă activitate simpatomimetică intrinsecă. Totodată stabilizează membrana fibrei miocardice, efect util în tratarea aritmiilor, acțiune ce este însă mai slabă comparativ cu cea observată în cazul propranololului. Este bine absorbit din tractul gastrointestinal și este intens metabolizat la primul pasaj hepatic la metabolitul activ - *diacetolol*; $t_{1/2}$ este de 3-4 ore. Acebutololul este unul din puținele β -blocante în care metabolitul joacă un rol important în activitatea farmacologică [33, 58, 130, 170].



Diacetololul prezintă proprietăți farmacologice similare acebutololului, dar are un timp de înjumătățire de 8-12 ore [170].

Indicații terapeutice. Se indică în HTA, angina pectorală și aritmii cardiace ventriculare. Se administrează oral. În HTA 400 mg/zi în priză unică sau 200 mg de 2 ori/zi, doza poate fi crescută la 800 mg/zi (diminețată) sau 400 mg de 2 ori/zi. În angina pectorală se indică în doză de 200-300 mg de 3 ori/zi. Pentru tratamentul aritmiilor cardiace se recomandă inițial o doză de

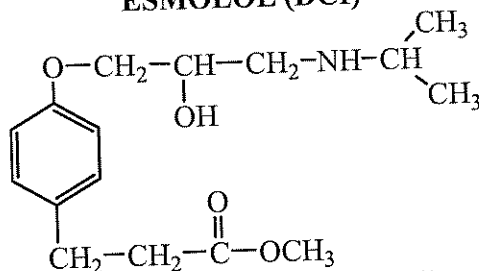
200 mg de 2 ori/zi, după care, în funcție de efectul obținut, doza poate fi crescută la 600-1200 mg/zi [58, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Acebutolol: cps. 200 mg, 400 mg;
- ❖ Spectral: cp. 400 mg (Specia, Franța).

II.2.2.2.5. ESMOLOL

ESMOLOL (DCI)

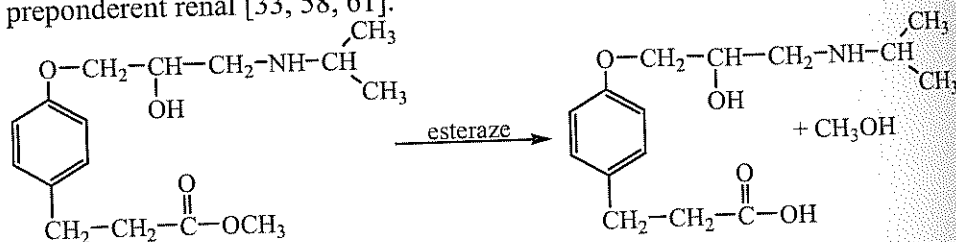


4-[(2-hidroxi)-3-(izopropil-amino)-propoxi]-fenil-propionat de metil

Sinonim: ASL-8052

Descriere. Lichid uleios ce cristalizează treptat la temperatura camerei, p.t. 48-50°C. Clorhidrat de esmolol - *Esmolol hydrochloride*: cristale, p.t. 85-86°C (din metanol-eter) [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Esmololul este un blocant β_1 selectiv cu acțiune de foarte scurtă durată ($t_{1/2}$ este de 8-9 minute). Durata scurtă de acțiune este rezultatul hidrolizei sub acțiunea esterazelor eritrocitare. Metabolitul acid rezultat este aproape lipsit de activitate farmacologică (1/5000 din activitatea esmololului), are $t_{1/2}$ de 3-4 ore și este excretat preponderent renal [33, 58, 61].



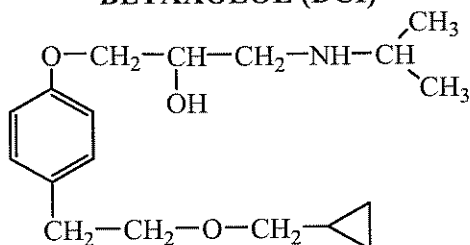
Indicații terapeutice. Se indică în principal în aritmia supraventriculară. Se administrează în perfuzie, i.v., pentru controlul ratei ventriculare la pacienții cu flutter atrial, fibrilație atrială sau tahicardie sinusală, inițial în doză de 0,5 mg/kg corp/minut apoi 0,05 mg/kg corp. Acțiunea dispare la 20-30 minute de la întreruperea administrării [58, 104, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Brevibloc: sol. inj. 100 mg/ml.

II.2.2.2.6. BETAXOLOL

BETAXOLOL (DCI)



1-[p-(ciclopropil-metoxi-etil)-fenoxi]-3-izopropil-amino-2-propanol

Sinonim: ALO-1401-02 (clorhidrat)

Descriere. Cristale, p.t. 70-72°C (din eter de petrol). Clorhidrat de betaxolol - *Betaxolol hydrochloride*: pulbere cristalină albă, p.t. 116°C (din acetonă), foarte solubilă în apă și alcool; solubilă în diclormetan; practic insolubilă în eter etilic. Soluția apoasă 2% are pH-ul cuprins între 4,5 și 6,5 [172, 173].

Proprietăți farmacologice. Betaxololul este un adrenolitic β_1 înalt selectiv, lipofil. Se absoarbe complet din tractul gastro-intestinal, biodisponibilitatea este de 80-90%; se metabolizează slab la primul pasaj hepatic iar $t_{1/2}$ este mare (15-20 ore) [58, 170].

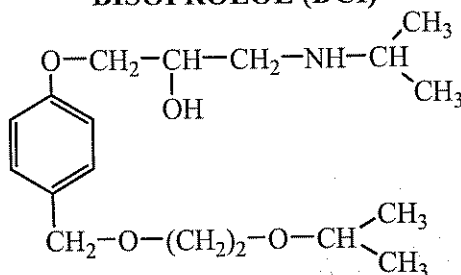
Indicații terapeutice. Se indică în HTA și angina pectorală de efort (profilaxia crizelor) în doză unică pe zi de 20 mg. Scade presiunea intraoculară la pacienții cu glaucom cronic cu unghi deschis, administrându-se 1 pic. de 2 ori/zi (sol. oft. 0,25%, 0,5%) în sacul conjunctival [33, 36, 163].

Produse farmaceutice:

- ❖ Betaxolol: sol. oft. 0,5% (Pharmaplant Biogalenica, România);
- ❖ Betoptic: susp. oft. sterilă 0,25%; sol. oft. 0,5% (Alcon, Belgia);
- ❖ Optipress: sol. oft. 0,5% (Cipla, India);
- ❖ Lokren: cp. 20 mg (Sanofi-Synthelabo, Franța).

II.2.2.2.7. BISOPROLOL

BISOPROLOL (DCI)



1-[[2-(izopropoxi)-etoxi]-p-tolil-oxi]-3-izopropil-amino-2-propanol

Sinonim: EMD-33512

Descriere. Fumarat de bisoprolol - *Bisoprolol fumarate*: pulbere cristalină, p.t. 100°C, solubilă în alcool [173].

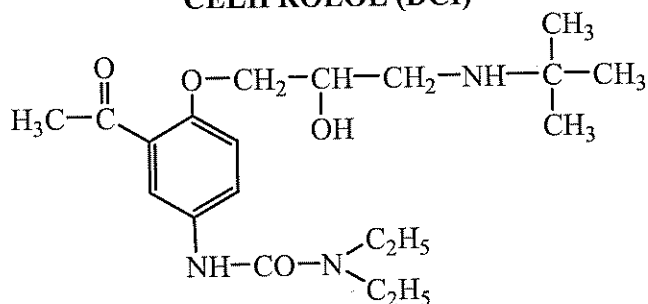
Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Bisoprololul este un adrenolitic cardioselectiv utilizat în hipertensiunea arterială, angina pectorală și insuficiența cardiacă. Absorbția digestivă este de aproximativ 90%, $t_{1/2}$ este de 10-12 ore. Se excretă renal în proporție de 50% nemodificat și 50% ca metaboliți inactivi. Se administrează oral 5-20 mg/zi, în doză unică (hipertensiune arterială, angină pectorală); 1,25-10 mg/zi, în doză unică (insuficiența cardiacă) [33, 37, 90, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Byol: cp. film. 5 mg, 10 mg (Lek Pharmatech, România);
- ❖ Concor - 5-10: cp. film. 5 mg, 10 mg (Merck, Germania);
- ❖ Bisoblock: cp. 5 mg, 10 mg (Keri Pharma, Ungaria);
- ❖ Bisogamma: cp. film. 5 mg, 10 mg (Worwag, Germania).

II.2.2.2.8. CELIPROLOL

CELIPROLOL (DCI)



3-[3-acetil-4-[3-(terț-butil-amino)-2-hidroxi-propoxi]-fenil]-N,N-dietil-uree

Descriere. Cristale, p.t. 110-112°C. Clorhidrat de celiprolol - *Celiprolol hydrochloride*: pulbere cristalină albă, p.t. 197-200°C (desc.), foarte solubilă în cloroform (1: 0,42) și alcool (1:2); solubilă în apă (1:15) și metanol (1:18) [173].

Proprietăți farmacologice. Celiprololul este un β_1 -adrenolitic selectiv, ce posedă și activitate simpatomimetică intrinsecă (β_2 -adrenergică) și vasodilatatoare directă. $T_{1/2}$ plasmatic este de 5-6 ore [58, 74, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca agent antihipertensiv în tratamentul HTA moderate și ca antianginos. Se administrează oral, în doză de 200-400 mg/zi, în priză unică [33, 37, 170].

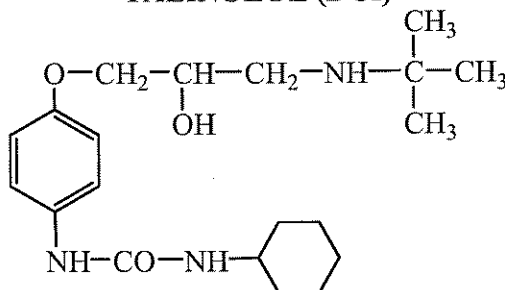
Produse farmaceutice:

- ❖ Celecol: cp. 200 mg (Rhone Poulenc, Franța);
- ❖ Celipres: cp. 100 mg, 200 mg (Ranbaxy, India);

- ❖ Celiprol: cp. film. 100 mg, 200 mg (Leciva, Cehia);
- ❖ Selectol.

II.2.2.2.9. TALINOLOL

TALINOLOL (DCI)



1-[4-[3-(terț-butil-amino)-2-hidroxi-propoxi]-fenil]-3-ciclohexil-uree

Descriere. Cristale, p.t. 142-144°C (din izopropanol) [170].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Talinololul este un blocant β_1 -selectiv indicat în hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, tahiaritmii și infarct acut de miocard. În HTA se administrează 100 mg/zi, se poate crește până la 300 mg/zi; în cardiopatia ischemică doza recomandată este de 100-200 mg/zi, maxim 300 mg/zi. Pentru infarctul acut de miocard se recomandă după ziua a 2-a, în doză de 100-200 mg/zi [3, 36, 170].

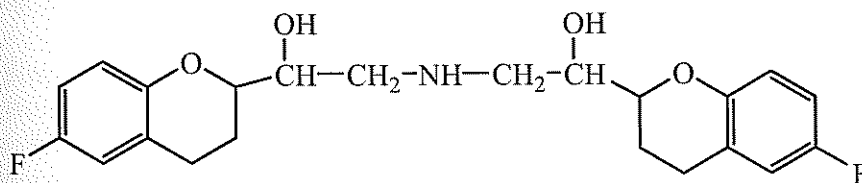
Produse farmaceutice:

- ❖ Cordanum: dj. 100 mg (AWD, Germania).

➤ *Compuși cu structuri diverse*

II.2.2.2.10. NEBIVOLOL

NEBIVOLOL (DCI)



α, α' -(imino-dimetilen)-bis-(6-fluoro-2-croman)-metanol

Nebivololul diferă structural de celelalte beta-blocante, fiind format din două nuclee croman fluor-substituite, legate printr-o punte dietanolaminică [96].

Această structură este responsabilă de mecanismul dublu de acțiune [96, 164]:

- blocarea selectivă a receptorilor β_1 cardiaci;
- modularea eliberării oxidului nitric (NO).

Sinonim: Narbivolol, R-67555, R-65824

Proprietăți farmacologice. Nebivololul este un antagonist β_1 selectiv pur, fără activitate simpatomimetică intrinsecă și efecte α -blocante și fără efect de tip chinidinic (stabilizator de membrană), cu acțiune de lungă durată. Se absoarbe rapid după administrare orală; se metabolizează hepatic la hidroxi-metaboliți activi. $T_{1/2}$ este de 10 ore pentru nebivolol și de 24 de ore pentru hidroxi-metaboliți [33, 58, 164, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în HTA esențială, în special la pacienți care au și angină pectorală. Doza recomandată este de 5 mg/zi, oral, preferabil la aceeași oră. În insuficiența renală și la persoanele în vârstă se recomandă reducerea dozei. Efectul terapeutic se instalează după 1-2 săptămâni, iar tratamentul este pe termen lung [37, 170].

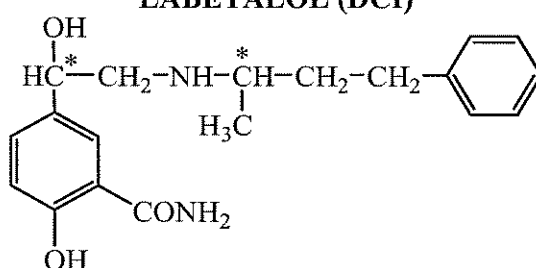
Produse farmaceutice:

- ❖ Nebilet: cp. 5 mg (Berlin Chemie, Germania);
- ❖ Lobivon.

II.2.3. BETA-BLOCANTE CU ACȚIUNE ASOCIATĂ ALFA-ADRENOLITICĂ

II.2.3.1. LABETALOL

LABETALOL (DCI)



5-[1-hidroxi-2-[(1-metil-3-fenil)-propil-amino]]-etil-salicilamida

Sinonim: AH-5158A, Sch-15719W

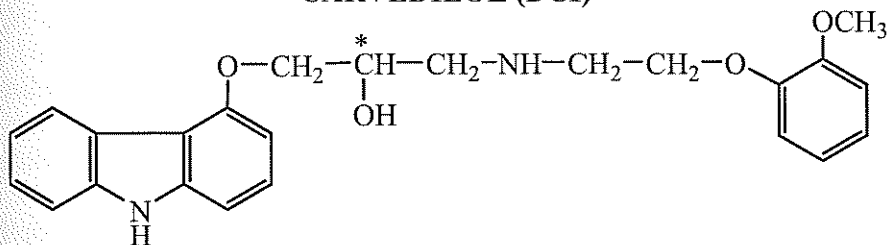
Descriere. Clorhidrat de labetalol – *Labetalol hydrochloride*: pulbere cristalină albă, p.t. 187-189°C (din etanol-acetat de etil), solubilă în apă și alcool, insolubilă în eter și cloroform. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 4,0 și 5,0 [170, 173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Labetalolul este un derivat de fenil-etanolamină cu acțiune de antagonist competitiv la nivelul receptorilor β_1 , β_2 și α_1 , având o selectivitate mai mare pentru receptorii β comparativ cu cei α . Prezintă două centre de asimetrie, ceea ce determină existența a 4 stereoizomeri; în terapeutică se utilizează amestecul racemic. Studiile au evidențiat faptul că izomerul R,R, cunoscut sub numele de *Dilevalol*, este de 4 ori mai activ decât amestecul racemic și are $t_{1/2}$ de 15 ore, însă induce grave efecte adverse la nivel hepatic (hepatită) [38, 96]. Izomerul S,R s-a dovedit a fi un puternic alfa-blocant în timp ce ceilalți doi izomeri (S,S, R,S) au prezentat o activitate mai redusă [96]. Se utilizează ca agent antihipertensiv, acțiune la care concură atât blocarea receptorilor β cât și α_1 . Blocarea receptorilor α_1 determină relaxarea mușchiului neted arterial și vasodilatație iar blocarea receptorilor β previne tahicardia reflexă asociată cu vasodilatația și scade presiunea sanguină prin blocarea stimulării simpatice reflexe (β_1). Este aproape complet absorbit din tractul gastro-intestinal, însă are o biodisponibilitate de doar 20-40% datorită metabolizării la primul pasaj hepatic [58, 170]. Se administrează oral în doză de 200 mg/zi, crescându-se progresiv la 2,4 g/zi. În urgențe se recomandă administrarea i.v. a 50 mg, repetându-se la 5 minute, până la o doză totală de 200 mg [58, 174].

Produse farmaceutice:

- ❖ Trandate: dj. 100 mg, 200 mg, 400 mg;
- ❖ Labetol.

II.2.3.2. CARVEDILOL CARVEDILOL (DCI)



1-(carbazol-4-il-oxi)-3-[[2-(orto-metoxi)-fenoxi]-etil-amino]-2-propanol

Sinonim: BM-14190

Descriere. Cristale incolor, p.t. 114-115°C (din acetat de etil), foarte solubile în DMSO; solubile în diclormetan, metanol; puțin solubile în alcool, izopropanol, eter etilic; practic insolubile în apă [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Carvedilolul este un β -blocant neselectiv (β_1 , β_2) cu efecte vasodilatatoare prin blocarea receptorilor α_1 . Prezintă un centru de chiralitate, cei doi enantiomeri având profil farmacodinamic diferit. În timp ce ambii enantiomeri sunt antagoniști α_1 , activitate β -blocantă prezintă

doar enantiomerul S. În terapeutică se utilizează amestecul racemic. În plus carvedilolul are acțiune antioxidantă și antiproliferativă la nivel vascular, este neuroprotector, iar la doze mari are activitate de blocant al canalelor pentru ionul de calciu [33, 58, 96]. Se absoarbe bine din tractul gastro-intestinal, însă biodisponibilitatea este doar de 25-35%, datorită metabolizării intense la primul pasaj hepatic; $t_{1/2}$ este de 7-10 ore [33, 58, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în HTA esențială, angină pectorală, cardiopatie ischemică și insuficiență cardiacă congestivă simptomatică. Se administrează oral, în HTA: 25 – 50 mg/zi, doză unică; în cardiopatia ischemică (tratament de lungă durată) – inițial 12,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 zile, apoi 25 mg de 2 ori/zi; doza maximă recomandată este de 100 mg/zi, în 2 prize [8, 37, 154].

Produse farmaceutice:

- ❖ Dilatred: cp. 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg (Roche Diagnost., Austria);
- ❖ Coreg: cp. 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg;
- ❖ Coryol: cp. 12,5 mg, 25 mg (Krka, Slovenia).

II.2.4. NEUROSIMPATOLITICE

Neurosimpatoliticele (simpatolitice indirecte, antiadrenergice, simpatoplegice, blocante neuronale simpatice) acționează prin mecanism indirect, influențând negativ metabolismul neuromediatorilor (A, NA).

După mecanismul de acțiune neurosimpatoliticele se clasifică în:

- substanțe care depletă depozitele de catecolamine (A, NA): guanetidina, reserpina;
- substanțe care inhibă biosinteza de catecolamine (falși mediatori chimici): metildopa;
- substanțe care inhibă eliberarea de NA din depozitele granulare: bretilium.

Ca urmare a scăderii concentrației de neuromedatori în fanta sinaptică, neurosimpatoliticele reduc activarea receptorilor adrenergici postsinaptici alfa și beta, cu efecte similare alfa și beta-adrenoliticelor [27]:

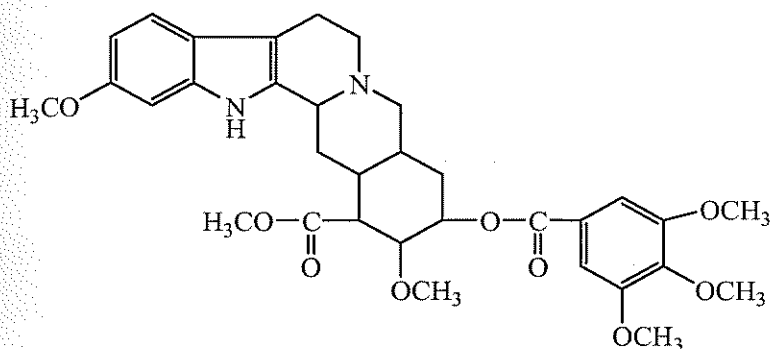
- ✓ *aparat cardiovascular*: bradicardie, vasodilatație, hipotensiune arterială;
- ✓ *aparat respirator*: bronhoconstricție;
- ✓ *aparat digestiv*: creșterea tonusului și peristaltismului, hipersecreție glandulară, relaxarea sfîcterelor;
- ✓ *ochi*: mioză pasivă;
- ✓ *efecte simpatolitice centrale* (rezerpina, metildopa).

Indicația majoră a acestor medicamente o constituie HTA; caracterizându-se prin latență și durată mare de acțiune [27].

II.2.4.1. SUBSTANȚE CARE DEPLETĂ DEPOZITELE DE CATECOLAMINE

Aceste substanțe acționează fie prin împiedicarea recaptării și concentrării NA în vezicule prin distrugerea acestora (reserpina) fie prin împiedicarea eliberării NA în fanta sinaptică (guanetidina) [27].

II.2.4.1.1. RESERPINA RESERPINUM (FR X, DCI)



11,17 α -dimetoxi-18 β (3,4,5-trimetoxi-benzoiloxi)-3 β ,20 α -yohimban-16 β -carboxilat de metil

Reserpina este un alcaloid extras din rădăcina de *Rauwolfia serpentina* (fam. *Apocynaceae*).

Descriere. Cristale mici albe sau slab gălbui sau pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, p.t. 264-265°C (din acetonă). Este ușor solubilă în cloroform, puțin solubilă în alcool, practic insolubilă în apă și eter [169, 170, 173].

Proprietăți farmacologice. Pe lângă distrugerea veziculelor de depozit ale A și NA, blocând astfel recaptarea și stocarea neuromediatorilor, reserpina mai produce [27, 170]:

- ✓ depleția de serotonină și dopamină la nivel central și periferic (fibre postganglionare);
- ✓ depleția neuronilor dopaminergici din sistemul extrapiramidal;
- ✓ diminuarea excitabilității centrale cu sedare.

Are o absorbție digestivă bună, se biotransformă parțial în ficat și se elimină renal și prin fecale.

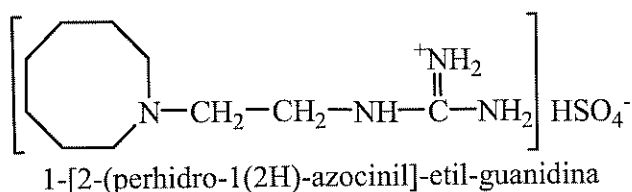
Indicații terapeutice. Se utilizează în principal ca antihipertensiv (HTA stadiul II) și antipsihotic în doze mai mari [27, 36]. După administrare orală tensiunea arterială scade cu o latență de 2-5 zile, efectul maxim apare la 2

săptămâni și se menține încă 1-2 săptămâni după întreruperea tratamentului [36]. Asocierea cu alte antihipertensive (saluretice, hidralazina) și tranchilizante potențează efectul antihipertensiv [27]. Ca antihipertensiv se administrează oral în doză de 0,25-1 mg/zi, doză unică (adulți) sau 0,125-0,375 mg/zi (copii de 3-15 ani). În asociere cu alte antihipertensive doza se reduce. În psihoze se administrează i.m., inițial 10-20-40 mg/zi; doza de întreținere 2,5-5 mg/zi [36, 174].

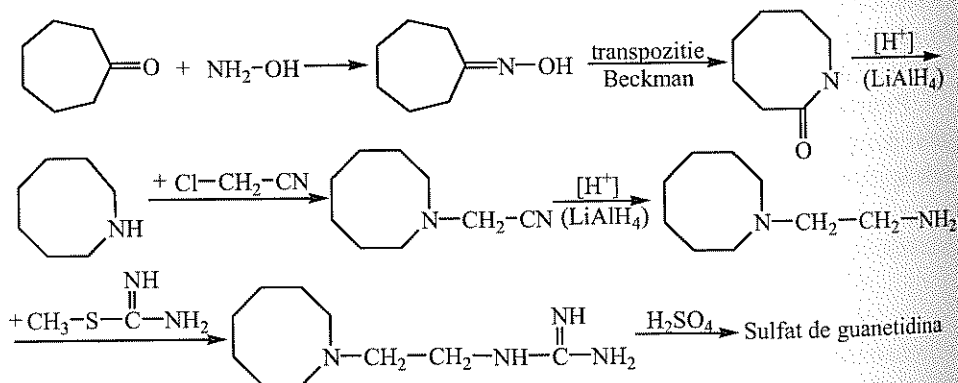
Produse farmaceutice:

- ❖ Hipazin: cp. (reserpină 0,1 mg, dihidralazină sulfat 12 mg) (Armedica, Terapia; România).

II.2.4.1.2. SULFAT DE GUANETIDINĂ GUANETHIDINE SULFAS (FR X, DCI)



Sinteză. Guanetidina se obține plecând de la cicloheptanonă; prin tratare cu hidroxil-amina se transformă în oximă, care ulterior prin transpoziție Beckman trece în lactama corespunzătoare. Aceasta, printr-o succesiune de reacții: reducere cu LiAlH_4 , alchilare cu clor-acetonitrilul, reducere și tratare cu S-metil-izotiouree conduce la guanetidină. Sulfatul de guanetidină se obține prin tratarea guanetidinei bază cu acid sulfuric [165].



Descriere. Sulfatul de guanetidină este o pulbere cristalină albă, incoloră, fără miros, cu gust amar, p.t. 276-281°C (din alcool). Este ușor solubil în apă;

practic insolubil în alcool, cloroform și eter. Soluția apoasă 2% are pH-ul cuprins între 4,7 și 5,5 [169, 170, 173].

Proprietăți farmacologice. Guanetidina este un neurosimpatolitic care pătrunde în terminațiile simpatice prin mecanismul specific de transport al NA. Se concentrează în vezicule, ocupând locul NA și depletă astfel treptat neuromediatorul din vezicule. Inițial guanetidina inhibă eliberarea NA în fanta sinaptică [27, 170].

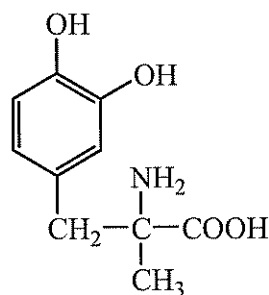
Indicații terapeutice. Se utilizează ca antihipertensiv de rezervă, în forme medii și severe de HTA și în tratamentul glaucomului cu unghi deschis [27, 170]. Se administrează oral, 10 mg/zi; doza de întreținere 25-50 mg/zi (HTA); local sub formă de soluție oftalmică 1%, 3% sau 5% (glaucom) [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Ismeline: cp. 10 mg, 25 mg;
- ❖ Guanetidină: cp. 10 mg

II.2.4.2. SUBSTANȚE CARE ÎNHIBĂ BIOSINTEZA DE CATECOLAMINE

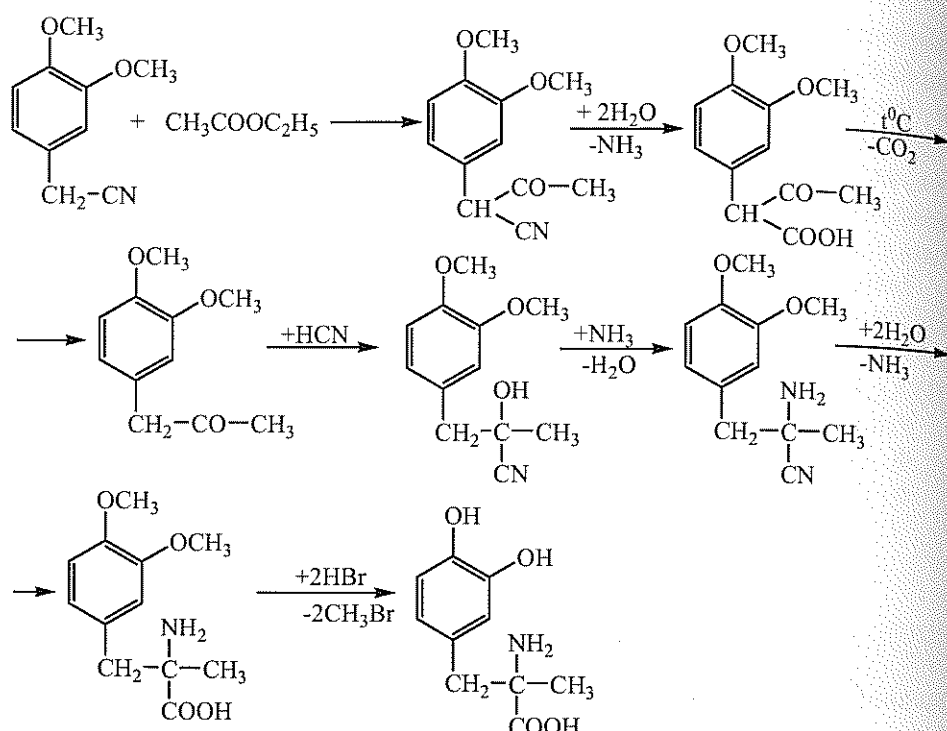
II.2.4.2.1. METILDOPA METHYLDOPA (DCI)



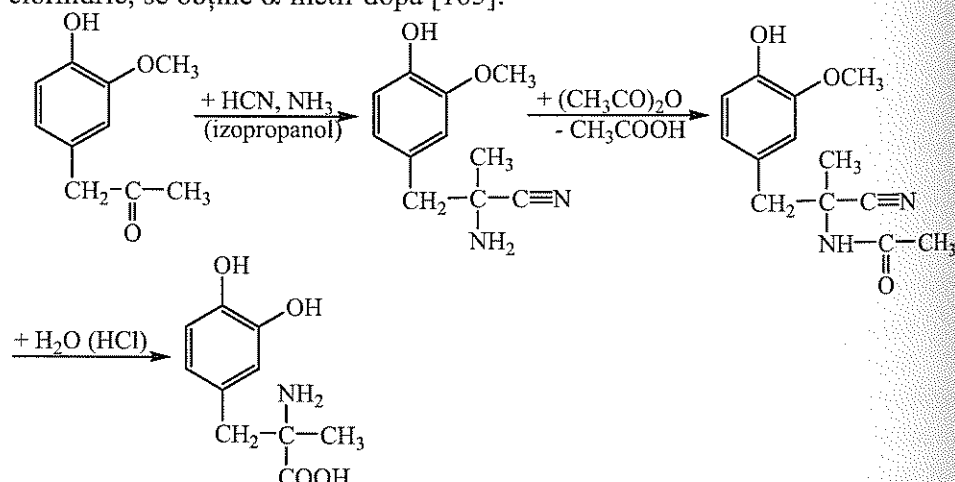
3-(3,4-dihidroxi)-fenil-2-metil-alanina

Sinonim: α-methyldopa, AMD, MK-531

Sinteză. Metildopa se obține prin tratarea 3,4-dimetoxi-fenil-acetonitrilului cu acetatul de etil. Prin hidroliza totală a intermediarului rezultat și decarboxilare rezultă 3,4-dimetoxi-fenil-acetona, care prin tratare cu acid cianhidric conduce la cianhidrina corespunzătoare. Reacționarea cu amoniac în exces urmată de hidroliză permite obținerea metil-dopei [165]:



O altă metodă de sinteză pornește de la 3-metoxi-4-hidroxi-fenilacetona, care la încălzire în izopropanol, în prezența acidului cianhidric și a amoniacului conduce la α -amino- α -vanilil-propionitril. După acetilarea acestui produs cu anhidridă acetică, urmată de hidroliză, în prezența acidului clorhidric, se obține α -metil-dopa [165]:



Descriere. Substanță microcristalină, higroscopică (reține 1,5 mol apă de cristalizare), albă sau alb-gălbuie, sensibilă, fără punct de topire net (prin

încălzire se descompune la aproximativ 300°C), puțin solubilă în apă (1/300) și în alcool, insolubilă în eter. Se dizolvă în acizi minerali diluați [170, 173].

Clorhidrat de metildopa - *Methyldopa hydrochloride*: pulbere cristalină, foarte solubilă în apă, alcool și metanol; puțin solubilă în cloroform; practic insolubilă în eter. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 3,0 și 5,0 [170].

Proprietăți farmacologice. Metildopa traversează bariera hematoencefalică iar în encefal este transformată în α -metildopamină și apoi în α -metil-noradrenalină, fals mediator chimic, care stimulează receptorii presinaptici α_2 adrenergici centrali, având astfel un efect simpatolitic central [27]. Prin acest mecanism se reduce depozitele de noradrenalină iar sistemul periferic simpatic este deprimat, ceea ce conduce la scăderea tensiunii arteriale și a debitului cardiac [170].

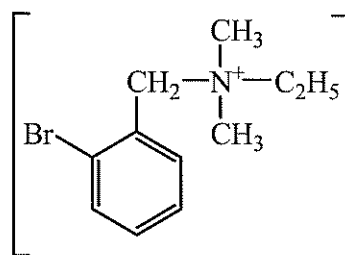
Indicații terapeutice. Se utilizează în hipertensiune arterială, forme medii și severe. Este bine tolerată de hipertensivii cu insuficiență renală, când se asociază cu dihidralazină sau furosemid. Poate fi administrată și la femei însărcinate și vârstnici [96, 170]. Se administrează oral, inițial în doză de 250 mg de 2-4 ori/zi; se crește gradat, la nevoie, până la 3 g/zi [36].

Produce farmaceutice:

- ❖ Aldomet: cp. 250 mg;
- ❖ Dopegyt: cp. 250 mg (Egis, Ungaria);
- ❖ Farcodopa.

II.2.4.3. SUBSTANȚE CARE INHIBĂ ELIBERAREA DE NORADRENALINĂ DIN DEPOZITELE GRANULARE

II.2.4.3.1. BRETILIU BRETYLIUM (DCI)



X^- ($X = Cl^-, Br^-,$ acid organic)

orto-brom-benzil-etil-dimetil amoniu – halogenură (acid organic)

Descriere. Para-toluen-sulfonat de bretiliu – *Bretylium tosylate*: pulbere cristalină albă, cu gust amar, foarte solubilă în apă, alcool și metanol; practic

insolubilă în eter etilic, acetat de etil și hexan. Soluția apoasă 5% are pH-ul cuprins între 5,0 și 6,5 [170, 173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Bretiliul este o sare cuaternară de amoniu, care la început favorizează, apoi inhibă eliberarea de noradrenalină. Se indică ca antihipertensiv (tratamentul inițial al HTA) și ca antiaritmie – clasa III (tahicardia ventriculară, fibrilație ventriculară, aritmie ventriculară refractară la alte medicamente) [27, 170]. Se administrează în perfuzie i.v., în doză de 5-10 mg/kg corp [170].

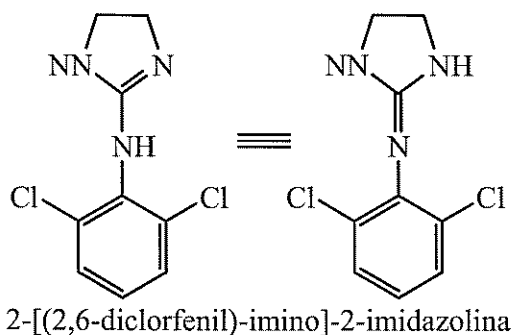
Produse farmaceutice:

- ❖ Bretylan;
- ❖ Bretylate;
- ❖ Darenthin.

II.2.5. SIMPATOLITICE AGONIȘTI PRESINAPTICI ALFA-2 ȘI/SAU IMIDAZOLINICI I₁

Substanțele din această grupă au acțiune antihipertensivă prin mecanism simpatolitic central și periferic agonist alfa-2 presinaptic și/sau agonist central pe receptorii imidazolinici I₁. Stimularea receptorilor adrenergici α_2 presinaptici centrali și periferici, responsabili de favorizarea recaptării și inhibării NA în fanta sinaptică este mecanismul predominant pentru clonidină și derivații săi – guanfacina și guanabenz; în timp ce inhibarea receptorilor imidazolinici centrali caracterizează mecanismul de acțiune al moxonidinei și rilmenidinei [27, 95, 127]. Se utilizează în forme ușoare și moderate de HTA și în oftalmologie pentru scăderea presiunii intraoculare [27, 60].

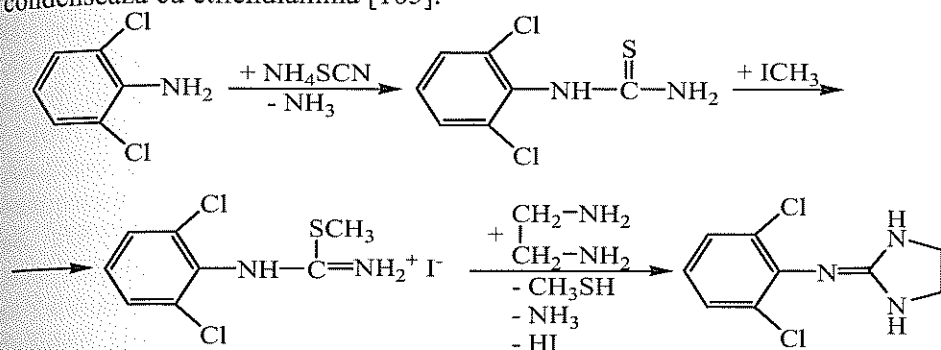
II.2.5.1. CLONIDINA CLONIDINUM (FR X, DCI)



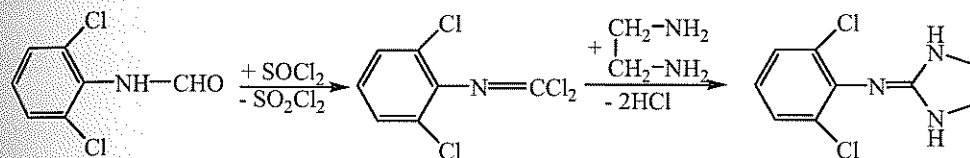
Sinonim: ST-155-BS, ST-155 (clorhidrat)

Clonidina este un derivat de imidazolină sintetizat la începutul anilor '60, fiind rezultatul cercetărilor în seria derivaților de imidazolină, care au avut drept scop obținerea de noi compuși cu acțiune α -adrenergică ca și nafazolina sau α -adrenolitică ca și tolazolina [33].

Sinteza. Clonidina se poate obține utilizând ca materie primă 2,6-dicloranilina, care se transformă în sare de isotiouroniu, care la rândul său, se condensează cu etilendiamina [165].



Industrial clonidina se poate obține prin oxidarea 2,6-diclor-N-formil-anilinei și condensarea dicloriminei rezultate cu etilendiamina [30]:



Descriere. Cristale, p.t. 130°C, foarte greu solubile în apă; ușor solubile în alcool, eter și cloroform. Clorhidrat de clonidină – *Clonidine hydrochloride*: pulbere cristalină albă, p.t. 305°C, solubilă în apă și alcool absolut. Soluția apoasă 5% are pH-ul cuprins între 4,0 și 5,0 [169, 170, 173].

Proprietăți farmacologice. Produce vasoconstricție mediată de receptorii α adrenergici. Pe parcursul testării sale ca decongestionant nazal s-a observat că produce și hipotensiune, sedare și bradicardie. Clonidina acționează și pe receptorii specifici compușilor imidazolinici și anume pe receptorii I_1 .

Efectele majore ale clonidinei se referă la modificarea valorii tensiunii arteriale și a ritmului cardiac. La administrare parenterală efectul antihipertensiv al clonidinei este bifazic. În prima etapă clonidina cauzează o creștere a tensiunii arteriale, aparent prin activarea receptorilor α_2 periferici vasculari. Vasoconstricția produsă este trecătoare și este urmată de un răspuns hipotensiv prelungit, care este datorat capacității clonidinei de a pătrunde în SNC și de a stimula receptorii α_2 cerebrali. Stimularea acestor receptori are drept rezultat scăderea fluxului central de impulsuri în SNV simpatic, ceea ce

determină scăderea rezistenței periferice și a tensiunii arteriale. La administrare orală nu se observă faza de hipertensiune [33, 58, 166, 170].

Capacitatea clonidinei și a derivaților săi de a exercita un efect antihipertensiv depinde nu numai de posibilitatea acestor compuși de a interacționa cu receptorii α_2 , cât și de capacitatea de a traversa bariera hemato-encefalică. În afară de efectul antihipertensiv clonidina produce bradicardie și diminuarea ritmului cardiac [33, 58, 96, 128].

Proprietăți farmacocinetice. Se absoarbe aproape complet la administrare orală (95-100%), biodisponibilitatea este de 75-78%, $t_{1/2}$ mediu este de 12 ore, se biotransformă hepatic, se elimină renal în formă nemodificată (aproximativ 55%) și biliar sub formă de metaboliți [27, 166].

Indicații terapeutice. Se indică în hipertensiune arterială esențială, hipertensiune secundară, sindrom de abținere la alcoolici și toxicomani (opioace), profilaxia migrenelor, menopauză (bufeuri) [27, 170]. Se administrează oral în doze de 50-75 mcg de 2 ori/zi, putându-se crește gradat la 300-400 mcg/zi (hipertensiunea arterială). Pentru migrene și bufeuri se recomandă o doză de 50 mcg de 2 ori/zi, crescând la nevoie, după 2 săptămâni la 75 mcg de 2 ori/zi [36, 27, 170].

Produse farmaceutice.

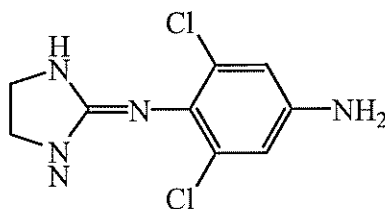
- ❖ Clonidina: cp. 75 mcg, 100 mcg, 150 mcg (Arena, Remedia, Sintofarm; România);
- ❖ Haemiton: cp. 75 mcg, 300 mcg (clorhidrat de clonidină); sol. inj. 100 mcg/ml (tosilat de clonidină).

Relații structură chimică- acțiune farmacologică [33, 58]:

- ✓ Capacitatea clonidinei și analogilor săi de a exercita un efect antihipertensiv depinde de capacitatea de a pătrunde în SNC;
- ✓ La pH fiziologic clonidina există în formă neionizată, formă ce traversează bariera hemato-encefalică;
- ✓ Substituția nucleului aromatic influențează lipofilia și capacitatea de a traversa bariera hemato-encefalică dar nu are nici o influență asupra afinității pentru receptorii α_2 ;
- ✓ Lipofilia și deci activitatea compușilor depinde de natura radicalilor din pozițiile 2 și 6 (halogen sau radicali alchil cu volum mic); cea mai favorabilă influență exercitând-o radicalii clor.

➤ Derivați ai clonidinei

II.2.5.2. APRACLONIDINA APRACLONIDINE (DCI)



2-[(4-amino-2,6-diclorfenil)-imino]-2-imidazolina

Sinonim: ALO-2145, NC-14

Descriere. Clorhidrat de apraclonidină – *Apraclonidine hydrochloride*: pulbere cristalină albă, fără miros, solubilă în apă (1:34), alcool (1:74) și metanol (1:13); insolubilă în cloroform, acetat de etil și hexan. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 5,0 și 6,6 [170, 173].

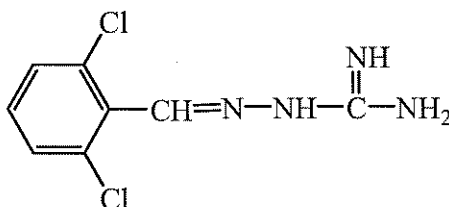
Proprietăți farmacologice. Apraclonidina este un agonist α_2 selectiv ce traversează în proporție mare bariera hemato-encefalică [137].

Indicații terapeutice. Se indică în oftalmologie, pentru reducerea presiunii intraoculare, ca tratament de scurtă durată: glaucom (tratament adjuvant, în asociere cu un alt antiglaucomatos, pre- și postoperator în chirurgia laser (profilaxia creșterii umorii apoase). Se administrează 1-2 picături din soluția oftalmică 0,5% de 3 ori/zi (în glaucom) sau 1 picătură din soluția oftalmică 1% pre- și postoperator (cu 1 oră înainte și imediat după operație) [27, 170].

Produse farmaceutice:

❖ Iodipine: sol. oftalmică 1%.

II.2.5.3. GUANABENZ GUANABENZ (DCI)



[(2,6-diclor-benziliden)-amino]-guanidina

Sinonim: NSC-68982, Wy-8678

Descriere. Substanță solidă, p.t. 227-229°C (din acetonitril). Acetat de guanabenz - *Guanabenz acetate*: pulbere cristalină albă, p.t. 192,5°C (desc.), foarte solubilă în cloroform (1:0,6), acetat de etil (1:1) și apă (1:11); solubilă în alcool (1:50) și propilenglicol (1:100) [170, 173].

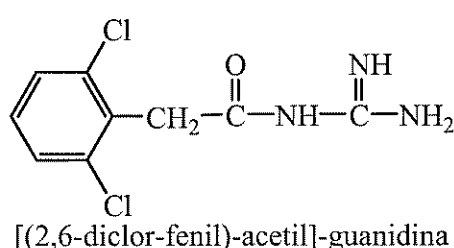
Proprietăți farmacologice. Guanabenz este un agonist α_2 selectiv, aparținând grupului de "imidazoline cu lanț deschis". Reduce ritmul cardiac și relaxează vasele sanguine prin efect central. Se absoarbe bine din tractul gastro-intestinal, concentrația plasmatică maximă se atinge după 2-5 ore de la administrare, $t_{1/2}$ este de 6 ore [58, 63, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca agent antihipertensiv, fie singur fie în asociere cu diuretice, în doză de 4 mg de 2 ori/zi, oral, crescându-se progresiv doza până la maxim 32 mg/zi [58, 170, 172].

Produse farmaceutice.

- ❖ Wytensin: cps. 4 mg;
- ❖ Rexitene.

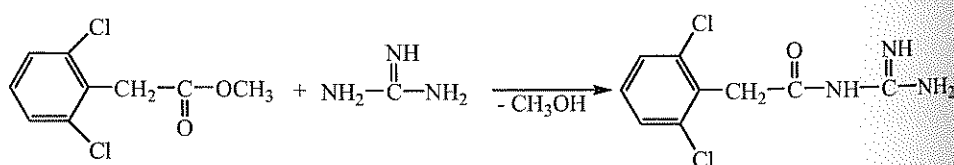
II.2.5.4. GUANFACINA GUANFACINE (DCI)



Guanfacina este un agonist α_2 selectiv, aparținând grupului de "imidazoline cu lanț deschis".

Sinonim: BS-100-41, LON-798

Sinteză. Guanfacina se obține prin reacționarea 2,6-diclor-fenil-acetatului de metil cu guanidina:



Descriere. Cristale, p.t. 225-227°C (metanol/eter etilic). Clorhidrat de guanfacină - *Guanfacine hydrochloride*: cristale aciculare, p.t. 213-216°C [170, 173].

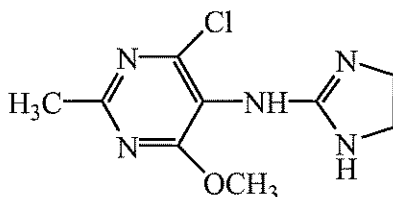
Proprietăți farmacologice. Scade ritmul cardiac și relaxează vasele sanguine prin efect central. După administrare orală se absoarbe rapid, concentrația plasmatică maximă se atinge după 1-4 ore, iar biodisponibilitatea este de aproximativ 80%. $T_{1/2}$ este de 10-30 ore; ceea ce permite administrarea în doză unică [33, 58, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca agent antihipertensiv, în hipertensiunea esențială și renală, în doze de 0,5-2 mg/zi, oral. Se poate asocia cu diuretice [58, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Tenex: cp. 1 mg, 2 mg;
- ❖ Estulic: dj. 1 mg.

II.2.5.5. MOXONIDINA MOXONIDINE (DCI)



2-(4-cloro-2-metil-6-metoxi)-pirimidin-5-il-imidazolina

Sinonim: BDF-5895

Descriere. Cristale, p.t. 203-208°C (desc.). Clorhidrat de moxonidină – *Moxonidine hydrochloride*: cristale, p.t. 189°C (din izopropanol/eter etilic) [170, 173].

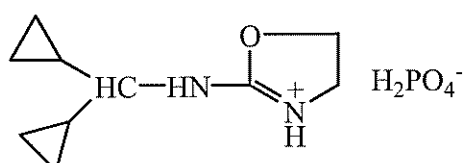
Proprietăți farmacologice. Moxonidina acționează ca agonist al receptorilor α_2 presinaptici, ceea ce duce la scăderea activității simpatice periferice (concentrația plasmatică de noradrenalină scade cu 34%). Totodată moxonidina este și un agonist al receptorilor imidazolinici I_1 localizați la nivel bulbar, cu rol de integrare și control a presiunii arteriale. Comparativ cu clonidina are o selectivitate mai mare pentru receptorii imidazolinici și mai redusă pentru receptorii adrenergici centrali, produce și o scădere a activității reninei plasmatică [58, 96, 109, 170]. Se absoarbe bine la administrare orală, biodisponibilitatea este de 88%, $t_{1/2}$ plasmatic este de 2-3 ore [170].

Indicații terapeutice. Hipertensiune arterială esențială, în special pentru pacienții cu tonus simpatic mărit, astm bronșic, diabet zaharat, dislipidemii, hipertrofie ventriculară stângă, toleranță scăzută la alte antihipertensive. Se administrează oral, în doză unică de 0,2-0,4 mg/zi, de preferință dimineața [37, 58, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Cynt: cp. film. 0,2 mg; 0,3 mg; 0,4 mg (Lilly, Spania);
- ❖ Physiotens: cp. film. 0,2 mg; 0,3 mg; 0,4 mg (Solvay, Germania).

II.2.5.6. RILMENIDINA RILMENIDINE (DCI)

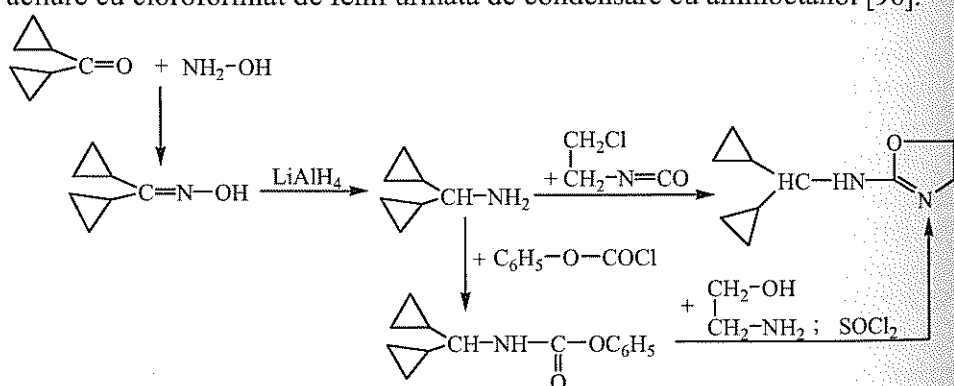


fosfat de 2-[(d ciclopropil-metil)-amino]-2-oxazolina

Rilmenidina este un derivat al clonidinei în care nucleul imidazolinic a fost înlocuit cu unul oxazolinic, iar componenta diclorfenil cu d ciclopropil, grupare ce imprimă o lipofilie crescută.

Sinonim: Oxaminozolina, S-3341-3 (fosfat)

Sinteză. Rilmenidina se obține prin tratarea d ciclopropil-cetonei cu hidroxilamina. Cetoxima rezultată, prin reducere cu LiAlH_4 formează d ciclopropil-metil-amina, intermediar care conduce la rilmenidină fie prin ciclizare directă cu izocianat de beta-cloretil, fie în două etape succesive – acilare cu cloroformat de fenil urmată de condensare cu aminoetanol [96]:



Descriere. Cristale, p.t. 106-107°C (din hexan). Dihidrogenofosfat de rilmenidină – *Rilmenidine phosphate*: pulbere cristalină albă, solubilă în apă, cu pKa în jur de 9, alcool, metanol și cloroform [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Comparativ cu clonidina, rilmenidina prezintă selectivitate mai mare pentru receptorii imidazolinici centrali (I_1) și mai redusă pentru cei α_2 -adrenergici. Astfel, la doze terapeutice, sunt

disociate acțiunea antihipertensivă de efectele adverse centrale (mai ales sedare) ale clonidinei [36, 110, 170].

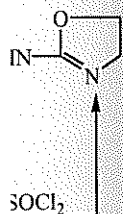
Indicații terapeutice. Se indică în hipertensiunea arterială esențială, ușoară și moderată având avantajul că nu alterează funcția inimii, nu produce retenție hidrosalină și nu perturbă echilibrul metabolic [96, 111]. Se recomandă în doză de 1 mg/zi, dimineața. Dacă rezultatele nu sunt satisfăcătoare după prima lună de tratament, doza se poate crește la 2 mg/zi, dimineața și seara [36, 170].

Produse farmaceutice:

❖ Tenaxum: cp. 1 mg (Servier, Franța)

azolinic a
clopropil,

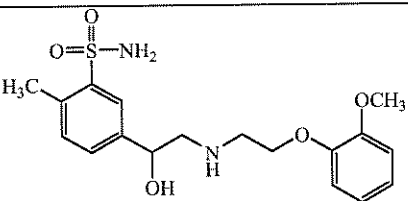
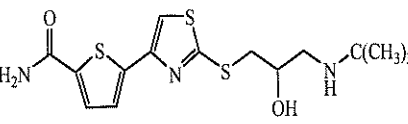
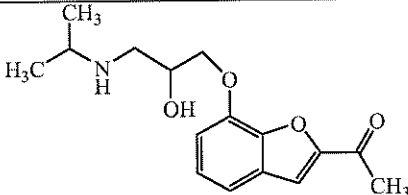
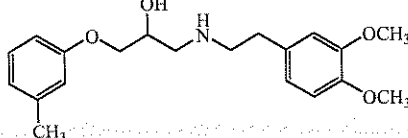
etonei cu
formează
ă fie prin
cesive –
l [96]:

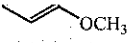


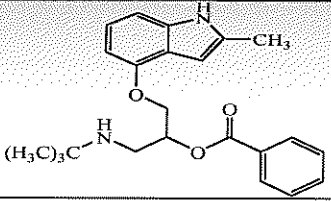
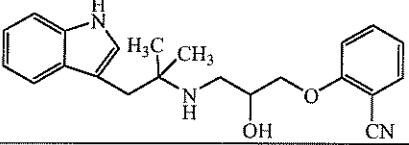
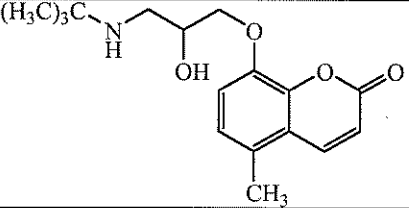
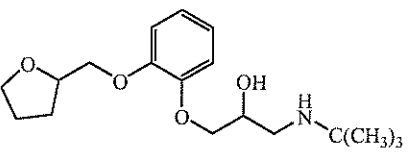
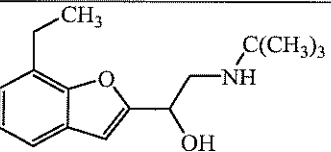
ofosfat de
ilă în apă,

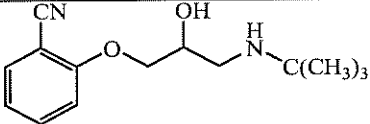
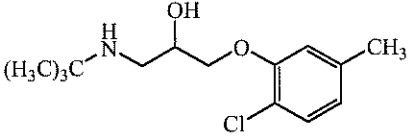
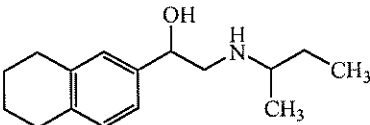
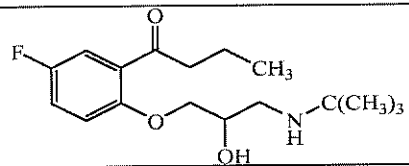
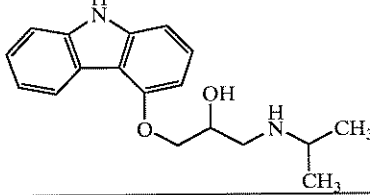
lmenidina
rali (I₁) și
tice, sunt

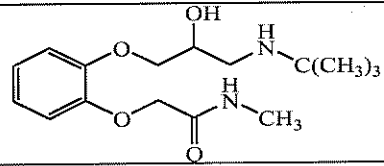
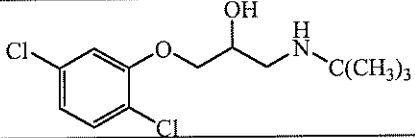
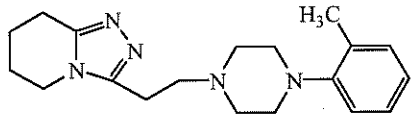
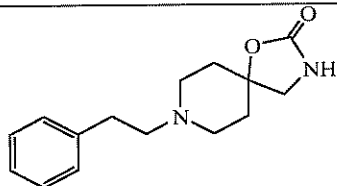
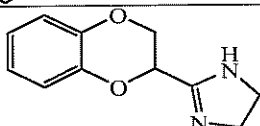
Tabel VI. Simpatolitice [33, 58, 170, 172, 173, 174].

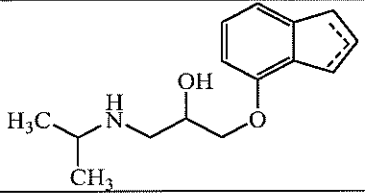
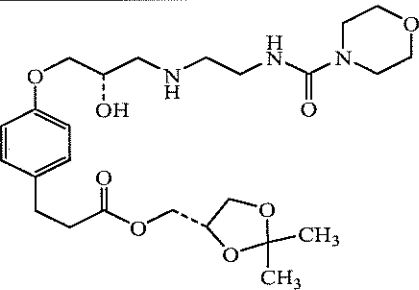
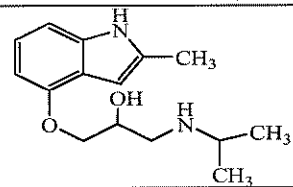
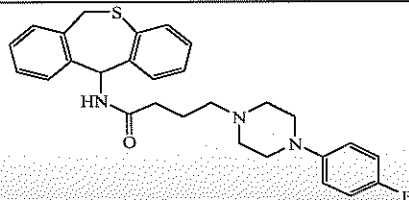
DCI/Sinonim	Structură chimică	Denumire chimică	Proprietăți fizico-chimice	Acțiune/Indicații	Produse farmaceutice
Amosulalol (clorhidrat) / YM-09538		5-[1-hidroxi-2-[[2-(2-metoxifenoxi)-etil]amino]etil]-2-metil-benzen-sulfoanamida	cristale incolore, p.t. 158-160°C	Blocant α și β adrenergic/ hipertensiune arterială	Lowgan
Arotinolol (clorhidrat) / S-596, ARL		5-[2-[[3-[(1,1-dimetil-etil)-amino]-2-hidroxi-propil]-tio]-4-tiazolil]-2-tiofen-carboxamida	baza: cristale, p.t. 148-149°C; clorhidrat: cristale, p.t. 234-235,5°C	Blocant neselectiv β și α_1 adrenergic / hipertensiune arterială, angina pectorală, aritmii cardiace; 20 mg/zi, în 2 prize	Almar
Befunolol (clorhidrat) / BFE-60		2-acetil-7-(2-hidroxi-3-izopropil-amino-propoxi)-benzofuran	baza: cristale, p.t. 115°C (din ciclohexan /acetonă); clorhidrat: cristale, p.t. 163°C (din acetat de etil)	Blocant β adrenergic neselectiv / hipertensiune oculară, glaucom cu unghi deschis; 1 pic. de 2 ori/zi, sol. oft. 0,25% sau 0,5%	Glauconex Benfuran Bentos
Bevantolol (clorhidrat) / CI-775, NC-1400		1-[[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]amino]-3-(3-metil-fenoxi)-2-propanol	cristale, p.t. 137-138°C (din acetonitril)	Blocant β_1 selectiv/ hipertensiune arterială, angina pectorală, aritmii cardiace	Ranestol Sentiloc Vantol

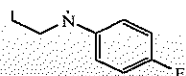
CI-775, NC-1400			metil-fenoxi)-2-propanol	(din acetonitril)	angina pectorală, aritmii cardiace	Vantol
-----------------	--	--	--------------------------	-------------------	------------------------------------	--------

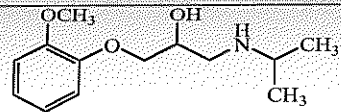
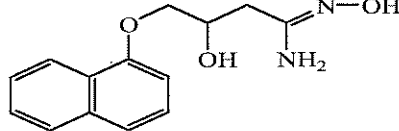
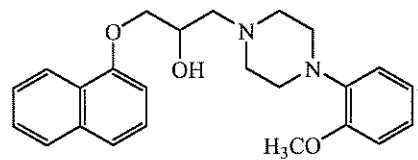
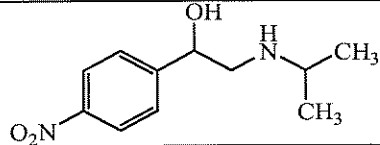
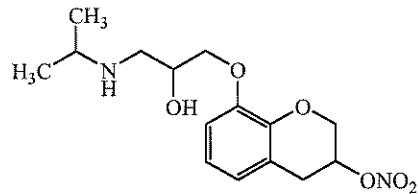
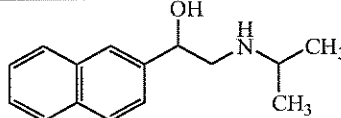
Bopindolol (maleat, malonat)/ LT-31-200		benzoat de 1-[(1,1-dimetiletil)-amino]-3-[(2-metil-1H-indol-4-il)-oxi]-2-propanol	baza: cristale, solubile în eter, diclormetan	Blocant β adrenergic neselectiv / hipertensiune arterială, angina pectorală; 0,5-2 mg/zi, oral	Wandonorm Sandonorm
Bucindolol (clorhidrat) / MJ-13105-1		2-[2-hidroxi-3-[[2-(1H-indol-3-il)-1,1-dimetil-etil]-amino]propoxi]-benzonitril	baza: cristale, p.t. 125-127°C (din alcool absolut); clorhidrat: cristale, p.t. 185-187°C, solubile în apă	Blocant β neselectiv, slab α_1 adrenergic, vasodilatator direct / hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă;	
Bucumolol (clorhidrat) / CS-359		8-[3-[(1,1-dimetiletil)-amino]-2-hidroxi-propoxi]-5-metil-2H-1-benzopiran-2-ona	cristale, p.t. 226-228°C (din izopropanol)	Blocant β adrenergic / angina pectorală, aritmii cardiace	Bucumarol
Bufetolol (clorhidrat) / Y-6124		1-[(1,1-dimetil-etil)amino]-3-[2-(tetrahydro-2-furanil)metoxi]-fenoxi]-2-propanol	cristale, p.t. 153,5-157°C (din metanol-izopropanol), foarte solubile în apă, metanol, acid acetic glacial; puțin solubile în benzen	Blocant β adrenergic / angina pectorală, aritmii cardiace	Adobiol
Bufuralol (clorhidrat) / Ro-3-4787		α -[[1,1-dimetiletil)-amino]-metil]-7-etil-benzofuran-2-metanol	pulbere albă, p.t. 146°C (din acetonă)	Blocant β adrenergic, vasodilatator periferic / hipertensiune arterială, angină pectorală	Angium

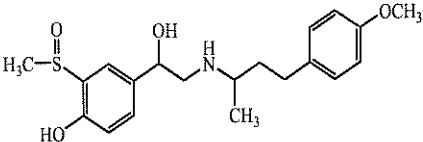
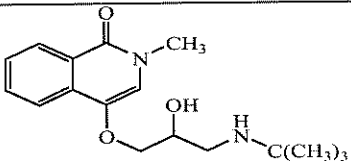
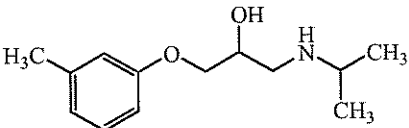
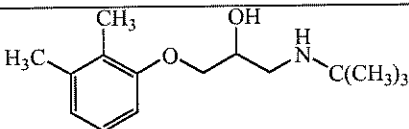
Bunitrolol (clorhidrat) / Ko-1366		2-[3-[(1,1-dimetil- etil)amino]2- hidroxi-propoxi]- benzonitril	cristale, p.t. 163-165°C (din alcool)	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială, angina pectorală, aritmii cardiace	Stresson Betriol
Bupranolol (clorhidrat) / B-1312, KL-255		1-(2-cloro-5-metil- fenoxi)-3-[(1,1- dimetiletil)amino]- 2-propanol	cristale, p.t. 220-222°C	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială, angina pectorală, aritmii cardiace (100-400 mg/zi), glaucom (sol. oft.)	Adomed Betadrenol Betadran
Butidrine (clorhidrat)		5,6,7,8-tetrahidro- α -[[[(1-metil- propil)-amino]- metil]-naftalen-2- metanol	cristale, p.t. 129-130°C	Blocant β adrenergic / aritmii cardiace	Betabloc Recetan
Butofilolol (maleat) / CM-6805		1-[2-[3-[(1,1- dimetiletil)amino] 2-hidroxi-propoxi]- 5-fluoro-fenil]-1- butanona	baza: cristale, p.t. 88- 89°C (din eter diizopropilic)	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială	Cafide
Carazolol (clorhidrat) / BM-51052		1-(9H-carbazol-4- il-oxi)-3-[(1-metil- etil)amino]-2- propanol	cristale, p.t. 234-235°C	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială, angina pectorală, aritmii cardiace	Conducton Suacron

Cetamolol (clorhidrat) / AI-27303, ICI-72222		2-[2-[3-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-hidroxi-propoksi]-fenoksi]-N-metil-acetamida	baza: cristale, p.t. 96-97°C (din benzen-eter de petrol)	Blocant β_1 adrenergic / hipertensiune arterială	Betacor
Cloranolol (clorhidrat) / GYKI-41099		1-(2,5-diclor-fenoksi)-3-[(1,1-dimetil-etil)-amino]-2-propanol	baza: cristale, p.t. 82-83°C; clorhidrat: cristale, p.t. 210-212°C	Blocant β adrenergic / aritmii cardiace	Tobanum
Dapiprazole (clorhidrat) / AF-2139		5,6,7,8-tetrahidro-3-[2-[4-(2-metil-fenil)-1-piperazi-nil]etil]-1,2,4-triazolo[4,3a]-piridina	baza: cristale, p.t. 158-160°C; clorhidrat: cristale, p.t. 206-207°C (din alcool absolut)	Blocant α adrenergic / glaucom, miotic	Reversil Remydrial Glamidolo
Fenspiride (clorhidrat) / Decaspiride, DESP, JP-428, NAT-333		8-(2-fenil-etil)-1-oxa-3,8-diaza-spiro[4,5]decan-2-ona	cristale, p.t. 232-233°C, solubile in apă	Blocant α adrenergic / bronhodilatator, 160-240 mg/zi, oral	Decaspir Pneumorel Fluiden
Idazoxan (clorhidrat) / RX-781094		2-[2-(1,4-benzodioxanil)]-2-imidazolina	cristale albe, p.t. 207-208°C (din izopropanol)	Blocant α_2 adrenergic / Parkinson, depresii, demență	

Indenolol (clorhidrat) / Sch-28316Z, YB-2		1-[1H-inden-4 (sau 7)-il-oxi]-3-[(1- metiletil)amino]-2- propanol	baza; cristale, p.t. 88- 89°C (din n-hexan /eter); clorhidrat: cristale, p.t. 147-148°C (din alcool/eter)	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială, angină pectorală, aritmii cardiace	Pulsan Securpres
Landiolol (clorhidrat) / ONO-1101		esterul acidului 4- [(2S)-2-hidroxi-3- [[2-[(4-morfolinil- carbonil)amino]- etil]amino]- propoxi]benzen- propionic cu [(4S)- 2,2-dimetil-1,3- dioxolan-4-il- metanol	cristale, p.t. 125,4°C	Blocant β_1 adrenergic / aritmii cardiace	Onoact
Mepindolol (sulfat) / LF-17895, SHE-222		1-[(1-metiletil)- amino]-3-[(2- metil-1H-indol-4- il)oxi]-2-propanol (analogul pindololului)	baza: cristale, p.t. 100- 102°C (din acetat de etil)	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială, angină pectorală; 2,5 -10 mg/zi	Corindolan Betagon Mepicor
Monatepil (maleat) / AD-2615, AJ-2615		N-(6,11-dihidro- dibenzo[b,e]tiepin- 11-il)-4-(4-fluoro- fenil)-1-piperazin- butanamida	baza: cristale, p.t. 194- 194,5°C (din cloroform + n hexan); maleat: cristale, p.t. 149-150°C (din alcool), solubile în metanol, acid acetic, DMFA	Blocant al canalelor pentru ionul de calciu cu activitate de antagonist α_1 adrenergic / hipertensiune arterială	

AD-2013, AJ-2013		1-(4-fluorofenil)-1-etan-ol	(din alcool), soluție în metanol, acid acetic, DMFA	hipertensiune arterială
------------------	--	-----------------------------	---	-------------------------

Mopropol (clorhidrat) / SD-1601		1-(2-metoxifenoxi)-3-[(1-metiletil)-amino]-2-propanol	baza: cristale, p.t. 82-83°C; clorhidrat: cristale, p.t. 110-112°C	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială	Omeral
Nadoxolol (clorhidrat) / LL-1530		N,3-dihidroxi-4-(1-naftalenoxi)-butanimidamida	cristale, p.t. 188°C (din eter etilic/metanol), solubile în apă, metanol, alcool; insolubile în eter etilic	Blocant β adrenergic / aritmii cardiace; 0,75 – 1,5 g/zi, oral	Bradyl
Naftopidil (diclorhidrat) / BM-15275, KT-611		RS-1-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-3-(1-naftoxi)-2-propanol	baza: cristale, p.t. 125-126°C (din izopropanol), insolubile în apă; diclorhidrat: cristale, p.t. 212-213°C (din metanol/alcool)	Blocant α_1 adrenergic, agonist serotoninergic (5HT _{1A}) / hipertensiune arterială, hipertrofia benignă de prostată	Avishot Flivas
Nifenadol (clorhidrat) / Isophenethanol, INPEA		1-(4-nitrofenil)-2-(izopropilamino)-etanol	baza: cristale, p.t. 98°C; clorhidrat: cristale, p.t. 181°C	Blocant β adrenergic / angină pectorală, aritmii cardiace	Inpea
Nipradilol / Nipradolol, K-351		3,4-dihidro-8-(2-hidroxi-3-izopropil-amino)-propoxi-3-nitroxi-2H-1-benzopiran	cristale aciculare, p.t. 107-116°C	Blocant β adrenergic cu acțiune vasodilatatoare directă / hipertensiune oculară, glaucom (sol. oft. 0.05%, de 2 ori/zi); hipertensiune arterială, angină pectorală	Hypadil
Pronethalol (clorhidrat)		[2-hidroxi-2-(2-naftil)-etil]-izopropil-amina	cristale, p.t. 108°C; clorhidrat: cristale, p.t. 184°C	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială, angina pectorală, aritmii cardiace	Alderlin

Sulfinalol (clorhidrat) / Win-40808-7		4-hidroxi- α -[[[3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-propil]-amino]-metil]-3-(metil-sulfinil)-benzen-metanol	cristale, p.t. 172-175°C	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială	Perifadil
Tilisolol (clorhidrat) / N-696		4-[3-[(1,1-dimetil-etil)-amino]-2-hidroxi-propoxi]-2-metil-1(2H)-izochinolinona	cristale albe, p.t. 203-205°C (din acetat de etil)	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială, aritmii cardiace	Selecal
Toliprolol (clorhidrat) / ICI-45763, Ko-592		1-[(1-metil-etil)-amino]-3-(3-metil-fenoxi)-2-propanol	baza: cristale, p.t. 75-76°C (din acetat de etil/eter de petrol); clorhidrat: cristale, p.t. 120-121°C (din etanol/eter etilic)	Blocant β adrenergic / hipertensiune arterială, aritmii cardiace	Doberol Sinorytmal
Xibenolol (clorhidrat) / D-32		1-[(1,1-dimetil-etil)-amino]-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-propanol	baza: cristale, p.t. 57°C (din eter etilic); clorhidrat: cristale, p.t. 135-137°C	Blocant β adrenergic / aritmii cardiace	Selapin Rhytminal

Capitolul III.

SUBSTANȚE FARMACEUTICE CU ACȚIUNE ÎN DOMENIUL COLINERGIC

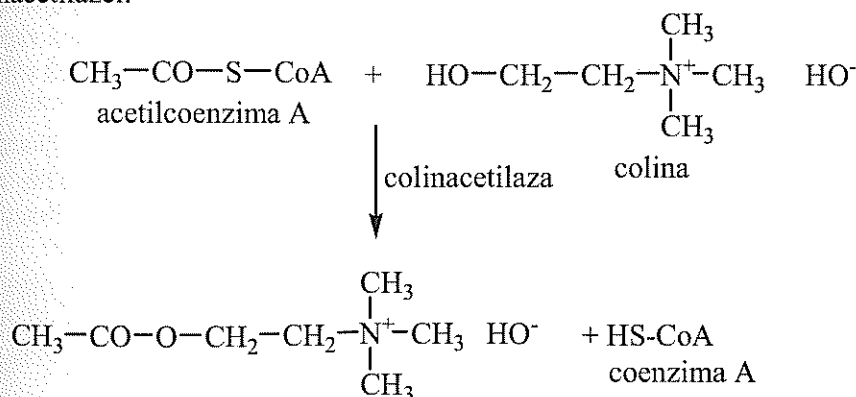
Această grupă reunește medicamente care modifică controlul vegetativ al structurilor efectoare (mușchi netezi, miocard, glande), acționând la nivelul sinapselor colinergice neuroefectoare sau ganglionare [27].

După sensul acțiunii deosebim:

- Parasimpatomimetice:
 - ✓ parasimpatomimetice directe (colinergice);
 - ✓ parasimpatomimetice indirecte (anticolinesterazice, inhibitori ai colinesterazei);
- Parasimpatolitice (colinolitice, anticolinergice, spasmolitice);
- Medicamente cu acțiune asupra ganglionilor vegetativi;
- Medicamente curarizante.

Domeniul colinergic cuprinde neuronii, respectiv sinapsele care folosesc ca mediator chimic acetilcolina.

Acetilcolina este un compus cuaternar de amoniu, ce se formează endogen prin acetilarea colinei de către acetilcoenzima A (AcCoA), sub acțiunea colinacetilazei:



Se depozitează, sub formă inactivă, în veziculele sinaptice din terminațiile colinergice, de unde, sub influența influxului nervos, se eliberează în fanta sinaptică, putând acționa asupra unor receptori specifici – *receptori colinergici*. Se cunosc două tipuri distincte de receptori colinergici – *muscarinici* și *nicotinici*, care diferă prin compoziție, localizare, funcții

farmacologice; au agoniști și antagoniști specifici [134]. Caracterizarea celor două tipuri de receptori colinergici s-a realizat pe baza afinității lor pentru alcaloizii naturali: *muscarina* și respectiv *nicotina* [33].

❖ **Receptorii muscarinici (M)** sunt abundenți în Sistemul Nervos Central și periferic, organe periferice inervate de sistemul nervos vegetativ, medind acțiunea de excitație și inhibare și controlând astfel funcționarea a numeroase organe [134].

Se cunosc cinci tipuri de receptori muscarinici [27, 33, 58]:

- ✓ M_1 (*muscarinici neuronali, centrali și ganglionari*): SNC, ganglioni vegetativi parasimpatici intramurali, stomac;
- ✓ M_2 (*muscarinici centrali și miocardici*): SNC, miocard;
- ✓ M_3 (*muscarinici centrali și viscerali*): SNC, glande secretorii exocrine, mușchi netezi cavitari, endoteliu vascular);
- ✓ M_4 (*muscarinici viscerali*): mușchi netezi traheali;
- ✓ M_5 (*muscarinici centrali*): SNC.

❖ **Receptorii nicotinici (N)** sunt localizați în sinapsele neuromusculare, diferă prin natura ligandilor și aparțin la două tipuri distincte [33, 58, 134]:

- ✓ N_1 sau N_m (*receptori musculari*), situați la nivelul plăcii terminale motorii din sinapsa neuromusculară. Acești receptori sunt blocați de succinilcolină, d-tubocurarină și decametoniū și stimulați de feniltrimetilamoniū;
- ✓ N_2 sau N_n (*receptori neuronali*), localizați la nivelul neuronilor ganglionari vegetativi (simpatici și parasimpatici) și medulo-suprarenală.

Complexul acetilcolină – receptor colinergic se află în echilibru dinamic cu acetilcolina și cu receptorul liber. Acetilcolina liberă este hidrolizată rapid (în 3-4 microsecunde) sub influența colinesterazei [134]. Se cunosc două tipuri de colinesteraze:

- ✓ *acetilcolinesteraza* sau *colinesteraza adevărată*, care se găsește în țesutul nervos și în eritrocite. Acest tip de colinesterază are o selectivitate mare pentru acetilcolină și este responsabilă de inactivarea mediatorului la nivelul sinapselor colinergice;
- ✓ *pseudocolinesteraza* sau *butirilcolinesteraza* localizată în plasmă și diferite țesuturi este mai puțin specifică pentru acetilcolină. Rolul său fiziologic constă, probabil, în inactivarea acetilcolinei din afara sinapselor.

III.1. PARASIMPATOMIMETICE (COLINERGICE, COLINOMIMETICE)

Parasimpatomimeticele produc efecte asemănătoare stimulării sistemului nervos vegetativ parasimpatic și activării sinapselor neuroefectoare colinergice muscarinice. Locul de acțiune îl constituie fibrele parasimpatice, de la nivelul mușchiului neted, mușchiului cardiac, glandelor exocrine și fibrelor simpatice, exclusiv de la nivelul glandelor exocrine sudoripare [27]. Unele parasimpatomimetice au și efecte colinergice nicotinice (somatice ganglionare și centrale), acționând asupra sinapselor colinergice nicotinice.

❖ **Efectele muscarinice**, de la nivelul diferitelor țesuturi sunt stimulative sau inhibitoare în funcție de țesut și subtipul de receptor implicat [27]:

➤ **Mușchi netezi:**

- ✓ stimulare (contractie): mușchi netezi cavitari (bronhii, tub digestiv, vezică urinară), mușchii circulari ai irisului (mioză), organul sexual extern masculin (erecție);
- ✓ inhibiție (relaxare): sfinctere (tub digestiv, vezică urinară), arteriole (vasodilatație);

➤ **Glande exocrine** (inclusiv glandele sudoripare): stimulare (hipersecreție);

➤ **Miocard:** deprimarea tuturor funcțiilor cu bradicardie, întârzierea conducerii atrioventriculare și diminuarea forței de contracție.

➤ **SNC:** stimulare;

➤ **Ganglioni vegetativi parasimpatici:** stimulare.

❖ **Efectele nicotinice** sunt stimulative și se manifestă în sinapsele nicotinice de la nivel somatic și central [27]:

➤ **Somatice:** stimularea mușchilor striati scheletici;

➤ **Centrale:** stimularea SNC;

➤ **Ganglionare:** stimulare (inclusiv stimularea glandei medulo-suprarenale cu creșterea concentrației de adrenalină).

Clasificare.

Funcție de mecanismul de acțiune parasimpatomimeticele se clasifică în:

❖ **Parasimpatomimetice directe** (acetilcolinomimetice, agoniști ai receptorilor muscarinici):

- ✓ colina și derivați;
- ✓ alcaloizi colinergici și derivați;

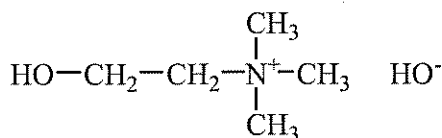
❖ **Parasimpatomimetice indirecte** (anticolinesterazice, inhibitori ai colinesterazei):

- ✓ anticolinesterazice reversibile: ușor reversibile (edrofoniu); moderat reversibile (compuși cu structură de carbamat);

- ✓ anticolinesterazice ireversibile spontan sau greu reversibile (compuși organo-fosforici).

III.1.1. PARASIMPATOMIMETICE DIRECTE

III.1.1.1. COLINA CHOLINE (DCI)

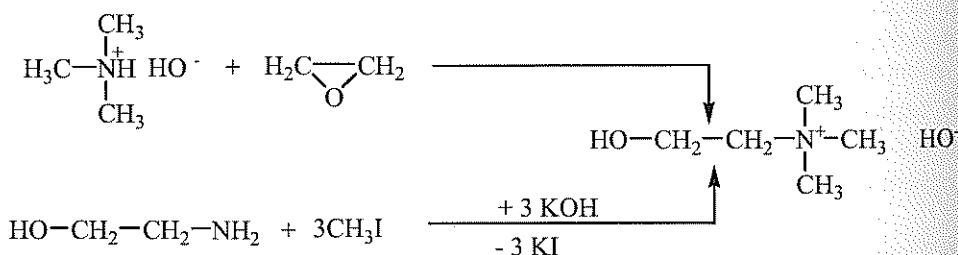


hidroxid de β-hidroxi-etil-trimetil-amoniu

Colina a fost descoperită în 1862 de către *Strecker*, care a evidențiat-o ca fiind prezentă în mod normal în organism, în glanda suprarenală, ficat și intestin [165]. În terapeutică a fost introdusă în 1930.

Colina se poate obține prin hidroliza fosfolipidelor membranare sau prin sinteză.

Sinteza colinei se realizează fie prin tratarea hidroxidului de trimetilamoniu cu oxid de etilen în mediu de alcool etilic absolut, fie prin tratarea monoetanolaminei cu iodură de metil, la temperatura camerei, în prezența hidroxidului de potasiu [165]:



Descriere. Colina *bază* se prezintă sub forma unui lichid siropos, incolor, foarte higroscopic, solubil în apă și alcool; are reacție puternic alcalină și absoarbe dioxidul de carbon din aer. În terapeutică se utilizează în special sub formă de săruri, cele mai utilizate fiind *clorura*, *hidrogenotartratul* și *citratul de colină* [165]. Sărurile sunt substanțe solide, cristaline, solubile în apă și alcool; insolubile în eter. Hidrogenotartratul și citratul de colină sunt mai puțin higroscopice decât clorura, ceea ce permite prepararea unor forme farmaceutice solide.

Proprietăți farmacologice. Colina joacă un rol important în organism și este considerată un factor vitaminic din complexul B. Intră în structura lecitinelor, a fosfolipidelor membranare, facilitează transportul lipidelor în organism și împiedică acumularea lor în ficat și la nivel cardiac (acțiune lipotropă); protejează ficatul de acțiunea hepatotoxică a diferitelor substanțe (tetraclorura de carbon). Carența provoacă degenerescența grasă a ficatului și fenomene degenerative la nivelul rinichilor. Fiind o donatoare de grupe metil, intervine în sinteza metioninei și a acetilcolinei și are un rol deosebit în funcțiile sistemului nervos [134, 166, 170].

Indicații terapeutice. Sub formă de *clorură* se utilizează în spasme vasculare și retiniene. Totodată reduce tensiunea arterială prin vasodilație periferică. Sub forma *glicerofosfatului de colină* (*colina alfoscerat*) se utilizează în tratamentul bolii Alzheimer și în demențe de natură vasculară, favorizând refacerea fosfolipidelor din membranele neuronale [27]. *Fosfatidil colina* (*lecitina*) se indică în stări de surmenaj intelectual și fizic, convalescență, nevroze, ateroscleroză, malnutriție [37]. În combinații (cu metionina, vitamine și alte substanțe) se utilizează în hepatita cronică și steatoza hepatică, pentru efectul lipotrop și stimulator al funcției antitoxice a ficatului [36].

Mod de administrare. Ca vasodilatator se administrează injectabil în doză de 100-200 mg (clorură de colină); soluția apoasă se prepară în momentul întrebuințării, deoarece se descompune în timp. Pentru acțiunea lipotropă și antitoxică a ficatului se administrează oral în doză de 200 mg de 2-3 ori /zi (combinații). În tratamentul bolii Alzheimer se administrează oral 400 mg de 2-3 ori/zi sau i.m. 1 g/zi [27, 37].

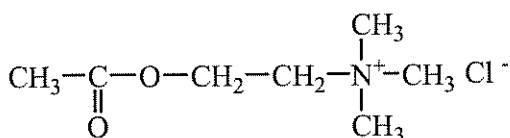
Produse farmaceutice:

- ❖ Lipovitan: dj. (colină 170 mg, metionină 25 mg, inositol 50 mg, vit. B₁ 1,5 mg, vit. B₂ 1,5 mg, vit. B₆ 1,5 mg, pantenol 3 mg, nicotinamida 5 mg, vit. B₁₂ 3 mcg) (Leciva, Cehia);
- ❖ Mecopar forte: cp. film. (colină 100 mg, metionină 100 mg, vit. B₁ 2,6 mg, vit. B₂ 2 mg, vit. B₆ 2 mg, vit. B₁₂ 0,67 mcg, vit. E 3 mg, acid nicotinic 6 mg, pantotenat de calciu 7 mg) (Sicomed, România);
- ❖ Gliatilin: cps. 400 mg;
- ❖ Lecitină: cps. 600 mg (Europharm, România).

Esteri ai colinei

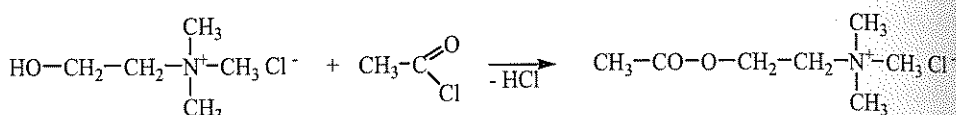
Esterii colinei se clasifică în *acetilesteri* (acetilcolina, metacolina) și *carbamoil ester* (carbacol, betanecol), funcție de tipul grupării ester.

III.1.1.2. CLORURA DE ACETILCOLINĂ ACETHYLCHOLINE CHLORIDE (DCI)

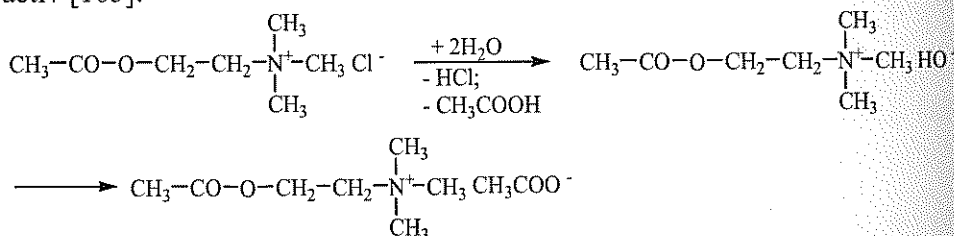


clorură de acetil-oxi-etil-trimetil-amoniu

Sinteză. Clorura de acetilcolină se obține, cel mai ușor, prin acetilarea clorurii de colină cu clorură de acetil sau anhidridă acetică la 100° [165]:



Descriere. Substanță cristalină, foarte higroscopică, cu miros caracteristic, gust sărat și amar, p.t. 149-150°C, foarte solubilă în apă; solubilă în alcool, acid acetic, cloroform; insolubilă în eter [170, 173]. Soluția apoasă se prepară la nevoie, deoarece în timp se descompune prin hidroliză la colină și acid acetic, care, la rândul lor, reacționează formând acetatul de colină, mai puțin activ [165]:



Proprietăți farmacologice. Clorura de acetilcolină este un parasimpatomimetic ce provoacă vasodilație periferică puternică și o hipotensiune pronunțată, dar de scurtă durată. Are efect inotrop negativ, crește peristaltismul intestinal și stimulează secreția glandelor exocrine (salivare, pancreatice, digestive, bronșice). Produce bronhoconstricție și mioză [36, 165].

Indicații terapeutice. Utilizarea *acetilcolinei exogene* este limitată de hidroliza extrem de rapidă sub acțiunea colinesterazei, motiv pentru care nu poate fi utilizată pentru uz sistemic. Se utilizează exclusiv local, pentru

acțiunea miotică, în oftalmologie, în scopul repoziționării pupilei dilatate în faza preoperatorie, de extracție a cristalinului, în operația de cataractă, iridectomie, keratoplastie, sau atunci când este necesară o mioză rapidă și completă [27, 37]. Se administrează sub formă de soluție 1%, în doză de 0,5-2 ml; mioza se instalează în câteva secunde și durează 20 minute [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Miochol E: pulb. liof. 10 mg (Ciba Vision, Elveția).

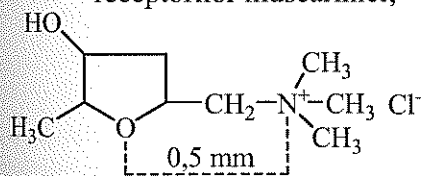
Datorită utilizării limitate a *acetilcolinei* s-a încercat înlocuirea ei cu compuși cu structură similară dar care să prezinte o selectivitate mai mare și o acțiune de mai lungă durată. Plecând de la colină și acetilcolină au fost obținuți noi serii de compuși al cărui studiu *relație structură chimică - acțiune* a permis evidențierea unor necesități structurale extrem de importante pentru profilul farmacologic.

Relații structură chimică – acțiune farmacologică

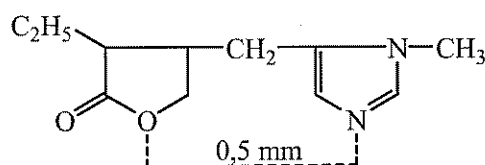
- ❖ **Regiunea cationică:** prezintă importanță atât prin caracterul bazic (imprimat de atomul de azot cuaternar) cât și prin dimensiune:

- ✓ acțiunea vasodilatatoare scade prin înlocuirea radicalilor metil de la atomul de azot cu hidrogen sau etil. Efectul este mai puțin pregnant dacă se înlocuiește atomul de azot cu S, P sau As.

- ❖ **Catena care leagă O grupării ester de regiunea cationică** trebuie să aibă o lungime optimă (2 atomi de carbon; 0,5 nm). Interesant de remarcat este faptul că această lungime se întâlnește și la cei doi alcaloizi naturali – *muscarina* și *pilocarpina*, agoniști specifici ai receptorilor muscarinici;



muscarina



pilocarpina

- ❖ **Catena care se leagă de regiunea cationică**, trebuie să fie formată din cel mult 5 atomi de C, legați prin legături simple și poate conține grupe ester, grupe ceto sau poate fi o catenă alifatică;

- ✓ ramificarea lanțului pentaatomic a compușilor cu structură esterică, prin introducerea de radicali CH_3 , în poziția beta (ex. metacolină), conduce la creșterea duratei de acțiune. Aceasta se datorește, se pare, unei împiedicări sterice cu protejarea grupării ester și creșterea selectivității pentru receptorii muscarinici;

Descriere. Clorura de metacolină se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, sau cu miros slab caracteristic, p.t. 172-173°C (din eter etilic), foarte higroscopică. Este ușor solubilă în apă, alcool și cloroform; în soluții alcaline este rapid hidrolizată. Soluția apoasă are caracter neutru, este relativ stabilă la încălzire și poate fi păstrată cel puțin 2-3 săptămâni la temperatura de 4°C [33, 165, 170, 173]. Caracteristici fizico-chimice similare prezintă și *bromura de metacolină* [33, 165].

Proprietăți farmacologice. Spre deosebire de acetilcolină, metacolina este mai rezistentă la acțiunea acetilcolinesterazei, ceea ce determină prelungirea duratei de acțiune. Aceasta se explică prin prezența grupării metil în poziția beta care crează o împiedicare sterică, făcând astfel hidroliza mult mai lentă. Prezintă un centru de asimetrie, responsabil de existența a doi stereoisomeri (izomerii S și R), cu selectivitate și activitate diferită pentru receptorii muscarinici, îndeosebi la nivel cardiovascular; activitatea nicotinică este aproape inexistentă (1/1000 din activitatea acetilcolinei) [58, 170]. Raportul dintre acțiunea muscarinică a celor doi stereoisomeri (S/R) este de 240:1. În terapeutică se utilizează amestecul racemic [33, 58].

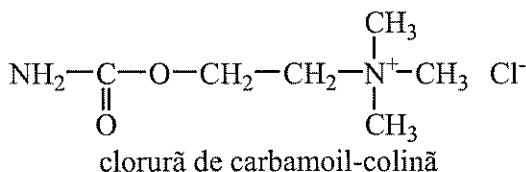
Acțiunea muscarinică se traduce prin contracția mușchilor netezi (tub digestiv, bronhii, ochi), stimularea secrețiilor glandelor exocrine (glande sudoripare, salivare, bronșice, gastrice), vasodilatație cu hipotensiune, coronarodilatație și efect inotrop negativ [127].

Indicații terapeutice. Indicația majoră o constituie sindromul Raynaud, hipertensiunea arterială și tahicardia paroxistică supraventriculară. Se mai indică în glaucom, intoxicații cu *Atropa belladonna* și provocarea bronhoconstricției în scop de diagnostic. Se administrează oral, în doză de 200 mg - 1 g de 2-3 ori/zi [172, 174].

Produse farmaceutice:

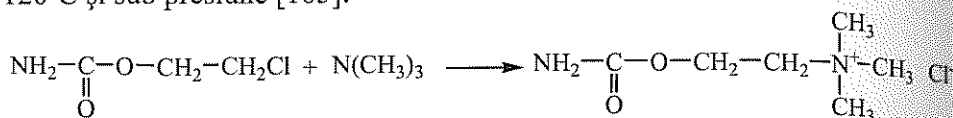
- ❖ Amechol;
- ❖ Mecholyl bromide;
- ❖ Provocholine.

III.1.1.4. CARBACOL CARBACHOL (DCI)

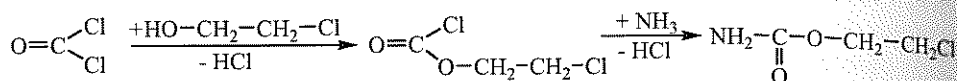


Sinonim: Carbacholine

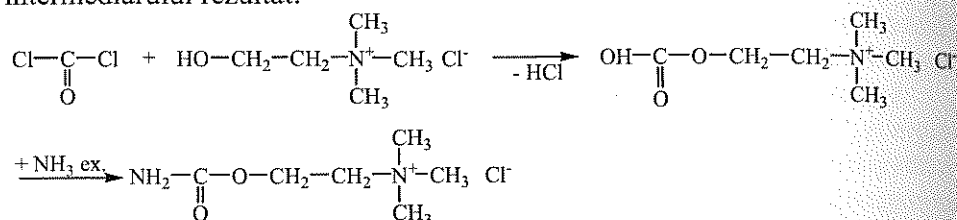
Sinteză. Carbacolul, esterul carbamic al colinei, se obține prin condensarea cloretiluretanului cu trimetilamina, în soluție benzenică, la temperatura de 120°C și sub presiune [165]:



La rândul său cloretiluretanul se obține prin tratarea fosgenului cu monoetanolamina, urmată de reacționarea intermediarului rezultat cu amoniac:



O altă metodă de sinteză constă în reacționarea directă a fosgenului cu clorura de colină, reacție urmată de tratarea cu amoniac în exces a intermediarului rezultat:



Descriere. Clorura de carbamoilcolină este o substanță cristalină, higroscopică, cu miros caracteristic de amină alifatică, p.t. 207°C, ușor solubilă în apă, greu solubilă în alcool, insolubilă în acetonă, eter și cloroform. Soluția apoasă este mai stabilă și se poate steriliza prin fierbere fără descompunere [165, 170, 173].

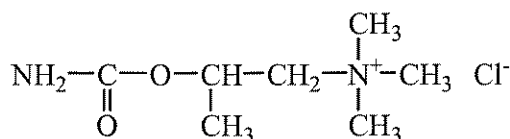
Proprietăți farmacologice. Carbacolul este un agonist nespecific al receptorilor colinergici, cu acțiune similară acetilcolinei. Acționează direct pe receptorii muscarinici și nicotinici dar și indirect prin favorizarea eliberării acetilcolinei și ca un slab anticolinesterazic. Are o durată de acțiune mai mare comparativ cu acetilcolina întrucât inactivarea de către acetilcolinesterază este mult mai lentă. Carbacolul produce contracția fibrelor netede musculare (vezica urinară), vasodilatație periferică, hipotensiune, efect inotrop negativ și mioză [33, 58].

Indicații terapeutice. Se utilizează în principal în glaucom pentru reducerea tensiunii intraoculare, la pacienții care nu răspund la pilocarpină sau neostigmină și în chirurgia oftalmică atunci când se dorește o mioză prelungită (soluție oftalmică 0,01%) [33, 58]. Se mai poate indica în retenția urinară (2 mg de 3 ori/zi, oral), atonia intestinală și afecțiuni vasculare periferice, utilizarea în aceste afecțiuni fiind însă limitată datorită efectelor adverse (hipotensiune marcată, ischemie miocardică, astm) [36, 102, 134, 173].

Produse farmaceutice:

- ❖ Miostat: sol. oft. sterilă 0,01% (Alcon, SUA);
- ❖ Carcholin;
- ❖ Carbamiotin.

III.1.1.5. CLORURA DE BETANECOL BETHANECHOL CHLORIDE (DCI)



clorură de carbamoil-β-metil-colină

Sinonim: Urecholine chloride

Descriere. Pulbere cristalină, albă, higroscopică, cu miros slab caracteristic, p.t. 218-219°C; foarte solubilă în apă (1:0,6) și alcool (1:12,5); insolubilă în cloroform și eter. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 5,5 și 6,5 [170, 173]

Proprietăți farmacologice. Betanecolul, analogul carbamoil al metacolinei, este un agonist nespecific al receptorilor muscarinici, cu afinitate redusă pentru receptorii nicotinici. Are o durată de acțiune mai mare comparativ cu metacolina, întrucât este inactivată mai greu sub acțiunea acetilcolinesterazei [33]. Acțiunea parasimpatomimetică este mai evidentă la nivelul musculaturii netede a tubului digestiv și a căilor urinare și mai redusă la nivel cardiovascular [172, 173].

Indicații terapeutice. Se indică în combaterea atoniei gastrice, a distensiei abdominale și a retenției urinare postoperatorii și postpartum. Utilizarea în terapeutică este însă limitată datorită reacțiilor adverse: hipotensiune marcată, fenomene de ischemie miocardică și crize de astm [25, 33]. Se administrează subcutanat în doză de 2,5 mg; se poate repeta după 15-30 minute, dar nu mai mult de 4 doze. Se poate administra și oral în doză de 10-15 mg de 3-4 ori/zi, însă eficiența este mai redusă [33]. Efectul se instalează după 5-15 minute (subcutanat) sau 30-90 minute (oral) și se menține 1-2 ore [173].

Produse farmaceutice:

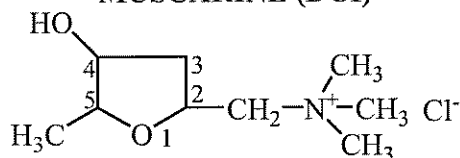
- ❖ Duvoid (USA);
- ❖ Mechothane (Anglia);
- ❖ Myocholine (Germania);
- ❖ Urecholine (USA).

➤ **Alcaloizi colinergici și derivați**

În această grupă sunt incluși alcaloizii naturali: *muscarina*, *pilocarpina*, *arecolina* și analogii lor sintetici.

III.1.1.6. MUSCARINA

MUSCARINE (DCI)



clorură de (2*S*,4*R*,5*S*)-(4-hidroxi-5-metil-tetrahidrofuran-2-il-metil)-trimetil-amoniu

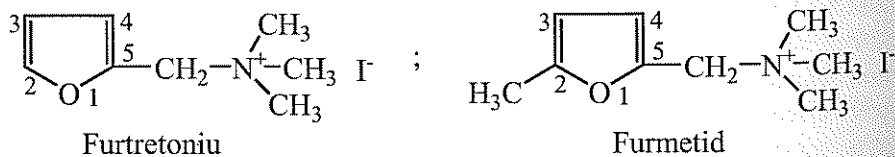
Muscarina a fost izolată în 1869 din ciuperca *Amanita muscaria* sau buretele pestriț.

Descriere. Cristale prismatice, p.t. 180-181°C (din alcool – acetonă), extrem de higroscopice; foarte solubile în apă (soluție stabilă) și alcool; puțin solubile în cloroform, eter și acetonă [173, 174].

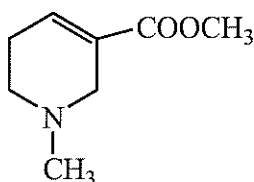
Proprietăți farmacologice. Muscarina, reprezentantul agoniștilor muscarinici, a fost primul parasimpatomimetic studiat, având o puternică acțiune asupra sistemului nervos parasimpatic periferic. Nu afectează sistemul nervos central, deoarece nu traversează bariera hematoencefalică, responsabilă de aceasta fiind se pare structura de sare cuaternară de amoniu [66]. Intoxicația cu muscarină se manifestă prin creșterea secrețiilor glandelor exocrine (salivare, sudoripare, lacrimale), la 10-15 minute de la ingestie. Aceste simptome sunt urmate de durere abdominală, greață severă, diaree, halucinații. Dacă nu se intervine prompt survine moartea ca urmare a afectării cardiace și respiratorii. Antidotul specific este atropina.

Indicații terapeutice. Muscarina are o importanță farmacologică experimentală deosebită; nu poate fi utilizată în terapeutică datorită toxicității crescute [66].

Plecând de la structura sa au fost sintetizați numeroși compuși în dorința reducerii toxicității. Dintre aceștia o importanță deosebită prezintă *Furtretoniu* și *Furmetid*, cu potențiale aplicații în retenția urinară:



III.1.1.7. ARECOLINA ARECOLINE (DCI)



1,2,5,6-tetrahidro-1-metil-3-piridin-carboxilat de metil

Arecolina este un alcaloid extras din semințele palmierului *Areca catechu*, familia *Palmaceae*.

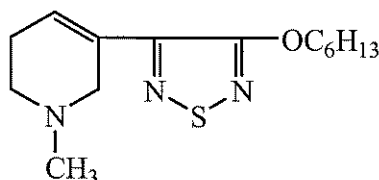
Descriere. Arecolina este o amină terțiară, ce se prezintă sub forma unui lichid uleios, volatil, p.f. 209°C, cu puternică reacție alcalină. Este miscibil cu apa, alcoolul și eterul; solubil în cloroform [173, 174].

Proprietăți farmacologice. Acționează agonist atât pe receptorii muscarinici cât și pe cei nicotinici [58, 108]. Produce stimularea SNC, acțiunea fiind comparabilă cu cea a nicotinei, cu care se și înrudește structural. Ca urmare a acțiunii pe receptorii muscarinici produce mioză, hipersecreție salivară și stimularea peristaltismului intestinal.

Indicații terapeutice. Datorită toxicității crescute se utilizează doar în medicina veterinară ca antihelmintic. Recent a fost experimentată în boala Alzheimer [34].

Întrucât arecolina prezintă o serie de dezavantaje - *eficacitate redusă, lipsa selectivității de acțiune, stabilitate redusă* (datorită grupării ester), s-au obținut prin sinteză o serie de derivați ai arecolinei cu proprietăți farmacologice îmbunătățite. Un astfel de exemplu este *Xanomelina*, experimentată cu rezultate încurajatoare în boala Alzheimer.

III.1.1.7. XANOMELINA XANOMELINE (DCI)



3-(3-hexil-oxi-1,2,5-tiadiazol-4-il)-1,2,5,6-tetrahidro-1-metil-piridina

Sinonim: LY-246708, NNC-11-0232 (tartrat)

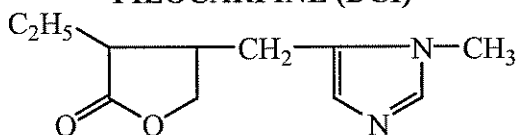
Descriere. Oxalat de xanomelină – *Xanomeline oxalate*: cristale, p.t. 148°C (din acetonă). Hidrogentartrat de xanomelină – *Xanomeline tartrate*: cristale, p.t. 95,5°C (din 2-propanol) [173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Xanomelina este un agonist selectiv pe receptorii muscarinici M_1 . La pacienții cu boala Alzheimer, xanomelina îmbunătățește modificările comportamentale, reducând halucinațiile, stările de agitație și deziluzie, ceea ce a condus la concluzia că posedă potențiale efecte antipsihotice. Studiile ce au urmat au confirmat efectele antidopaminergice ale xanomelinei, mediate se pare pe calea receptorilor muscarinici cerebrali M_1 [14, 100, 126, 170]. La nivel gastro-intestinal xanomelina inhibă motilitatea intestinului subțire și a colonului. Nu produce hipersalivație dar crește ritmul cardiac [126].

Produse farmaceutice:

- ❖ Lomeron;
- ❖ Memcor.

III.1.1.9. PILOCARPINA PILOCARPINE (DCI)

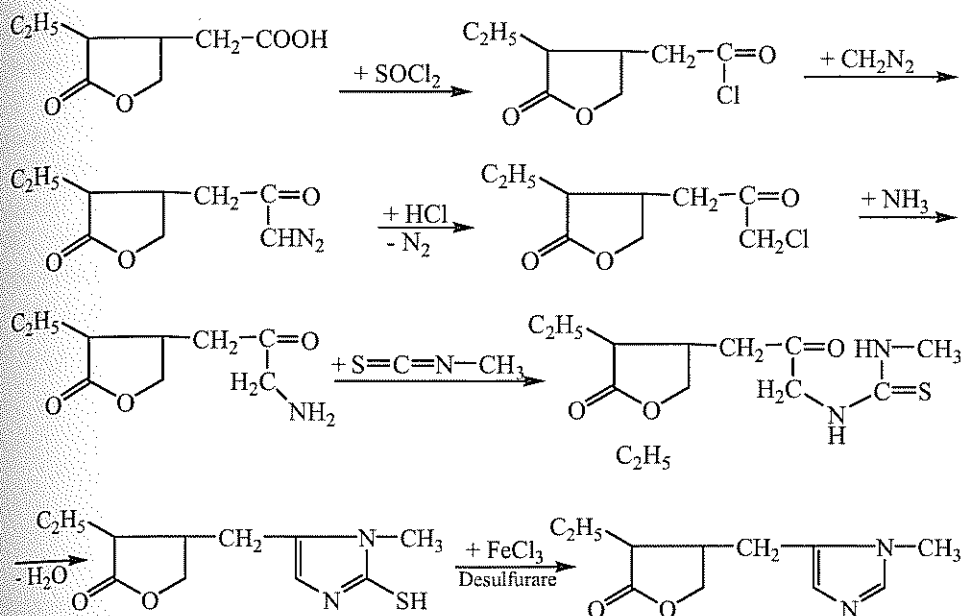


(3S,4R)-3-etil-4-[(1-metil)-imidazol-5-il)metil]-dihidro-2(3H)-furanona

Pilocarpina este principalul alcaloid izolat din specii de *Pilocarpus*. Deși cunoscute din vremuri străvechi în medicina tradițională a popoarelor din America de Sud, ca plante a căror frunze mestecate produc o hipersalivație, primele experimente au fost realizate abia în 1874 de către medicul brazilian *Coutinho*. În 1875 *E. Hardy* izolează pilocarpina din frunzele de *Pilocarpus jaborandi* și imediat după aceea *Weber* descrie acțiunea sa asupra pupilei, glandelor sudoripare și salivare [58, 165]. Pilocarpina se găsește și în specia *Pilocarpus microphyllus*, alături de izopilocarpină, pilocarpidină, alcaloizi cu structură chimică asemănătoare [165].

În 1934 *N. Preobrajenski* și câțiva ani mai târziu (1937-1938) *A.N. Dey*, reușesc să obțină prin sinteză pilocarpina, stabilindu-se astfel definitiv structura sa chimică [165].

Sinteza pilocarpinei se realizează prin tratarea acidului homopilopic cu clorură de tionil, urmată de reacționarea clorurii acide rezultate cu diazometan. În continuare, diazometil-homo-pilopil-cetona rezultată trece în clormetil-homopilopil-cetona, care, în prezența amoniacului conduce la aminometil-homopilopil-cetona. Acest intermediar prin tratare cu metil-tiocianat, condensare intramoleculară și desulfurare conduce la pilocarpină [165]:



Descriere. Pilocarpina se prezintă sub forma unei mase vâskoase, ce cristalizează cu dificultate, p.t. 34°C, greu solubilă în apă, solubilă în alcool, eter, cloroform și benzen [167, 168]. În terapeutică se utilizează sub formă de săruri. Farmacopeea Română ediția a X-a oficializează *clorhidratul* și *nitratul de pilocarpină*.

***Pilocarpini hydrochloridum* (FR X)** se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust amar (toxic), p.t. 200-204°, solubilă în apă (0,3 ml), alcool (3 ml), greu solubilă în cloroform și insolubilă în eter [169].

***Pilocarpini nitras* (FR X)**, este de asemenea o pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust amar (toxic), p.t. 174-178°C, solubilă în apă (8 ml), mai greu solubilă în alcool (160 ml), practic insolubilă în cloroform și eter [165, 169].

Proprietăți farmacologice. Pilocarpina este un puternic agonist muscarinic și mai slab nicotinic. Produce hipersecreția glandelor exocrine; efect puternic asupra glandelor salivare și sudorale. Secreția salivară crește cu 150 ml/h iar secreția sudorală ajunge la 1-3 l [33, 165]. La nivelul ochiului produce mioză, spasm de acomodare cu creșterea convergenței cristalinului și fixarea vederii pentru aproape (falsă miopie) și scade presiunea intraoculară. Efectul miotic se datorează contracției mușchiului circular al irisului, iar spasmul de acomodare contracției mușchiului ciliar. Scăderea presiunii intraoculare este atribuită facilitării scurgerii umorii apoase prin trabeculum ca urmare a miozei și a contracției mușchiului ciliar [33, 58, 134, 143].

Indicații terapeutice. Principala utilizare a pilocarpinei este în glaucom cronic cu unghi deschis și în alte afecțiuni însoțite de hipertensiune

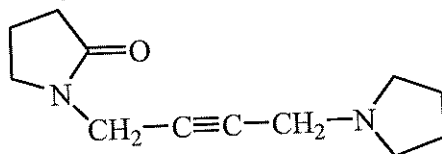
intraoculară cronică. Totodată se recomandă ca tratament de urgență în glaucomul acut congestiv cu unghi deschis, înaintea intervențiilor chirurgicale sau cu laser. Se administrează sub formă de soluție oftalmică 0,5-4%, 1-2 picături de 2-4 ori/zi. Efectul se instalează după 10-15 minute, devine maxim la 30 minute de la administrare și se menține 4 ore [27]. O altă indicație a pilocarpinei o constituie xerostomia, starea de uscăciune a cavității bucale, datorată hiposecreției salivare sau chiar absenței acesteia [58]. Pe cale exclusiv sistemică – i.v. (datorită toxicității ridicate) se folosește ca antitot în intoxicația acută cu atropină sau alte substanțe parasimpatolitice (soluție 1%) [36, 134].

Produse farmaceutice:

- ❖ Pilocarpin: sol. oft. 2% (Pharmaplant Biogalenica, România);
- ❖ Unguent cu pilocarpină: ung. oft. 2% (Antibiotice, România);
- ❖ Apicarpin: sol. oft. 2%, 4% (Amman Pharma, Iordania);
- ❖ Borocarpin: sol. oft. 0,5%;
- ❖ Dropil: sol. oft. 2% (Bruschettini, Italia);
- ❖ Isoptocarpine: sol. oft. sterilă 2% (Alcon, Belgia);
- ❖ Pilocarpină: sol. 1‰ (1 mg/ml);
- ❖ Pilogel: gel oft. 4%.

III.1.1.10. OXOTREMORINA

OXOTREMORINE (DCI)



1-[4-(1-pirolidinil)-2-butilil]-2-pirolidona

Descriere. Lichid slab gălbui, p.f. 150-155°C. Picrolonat de oxotremorină – *Oxotremorine picrolonate*: cristale, p.t. 157-159° (din acetonă) [173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Oxotremorina este un agonist muscarinic cu selectivitate crescută pentru receptorii neuronali (M_1). În studiile experimentale pe șobolan, oxotremorina a crescut nivelul acetilcolinei din creier cu peste 40%. Această observație a condus la experimentarea sa în tratamentul bolii Alzheimer, întrucât sunt studii care sugerează eficiența nivelului crescut de acetilcolină în tratamentul acestei afecțiuni [33, 34]. Studiile realizate au evidențiat rolul benefic al oxotremorinei în îmbunătățirea memoriei afectate [33, 116].

III.1.2. PARASIMPATOMETICE INDIRECTE

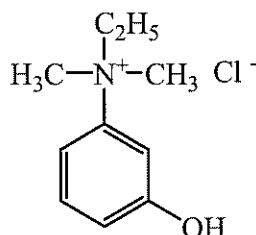
Substanțele din această grupă inhibă colinesteraza, având efecte colinergice muscarinice și nicotinice.

Ca urmare a blocării enzimei implicate în hidroliza acetilcolinei se produce [65, 134]:

- ✓ acumularea de acetilcolină endogenă cu apariția de efecte colinergice parasimpatomimerice, excitoganglionare, de stimulare a musculaturii striate și uneori efecte centrale;
- ✓ potențarea efectelor acetilcolinei și ale altor substanțe care în mod normal sunt hidrolizate de colinesterază, de stimulare a nervilor parasimpatici;
- ✓ efecte paralizante la nivelul sinapselor colinergice prin acumulare excesivă de acetilcolină (la doze mari).

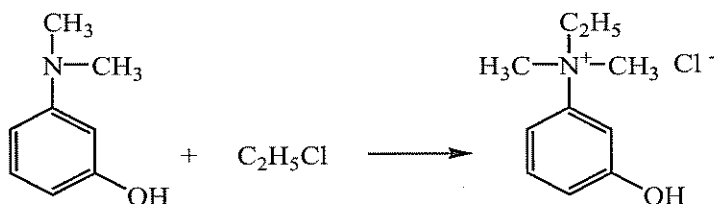
III.1.2.1. Anticolinesterazice reversibile

III.1.2.1.1. EDROFONIU EDROPHONIUM CHLORIDE (DCI)



clorură de N,N-dimetil-N-etil-N-3-hidroxi-fenil-amoniu

Sinteză. Edrofoniu se obține prin cuaternizarea m-dimetilaminofenolului cu clorură de etil [165]:



Descriere. Pulbere cristalină, cu gust amar, p.t. 162-163°C (din izopropanol), foarte solubilă în apă, solubilă în alcool, insolubilă în eter și

cloroform. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 4 și 5. Bromura de edrofoniu – *Edrophonium bromide*: cristale, cu gust amar, p.t. 151-152°C, solubile în apă (10%), puțin solubile în alcool, practic insolubile în eter [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Este un anticolinesterazic ușor reversibil, cu acțiune predominantă asupra musculaturii striate, de scurtă durată (5-15 minute) [173].

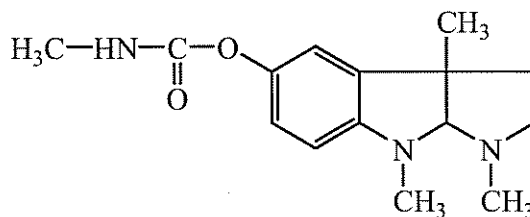
Indicații terapeutice. Se indică în diagnosticarea miasteniei gravis. Se administrează i.v. 2 mg apoi 8 mg (dacă efectul nu s-a manifestat după 45 minute) [27]. În doză de 10 mg administrată i.v. sau i.m. este anticurarizant [33, 134, 173].

Produse farmaceutice:

❖ Tensilon.

Compuși cu structură de carbamat

III.1.2.1.2. FIZOSTIGMINA PHYSOSTIGMINE (DCI)



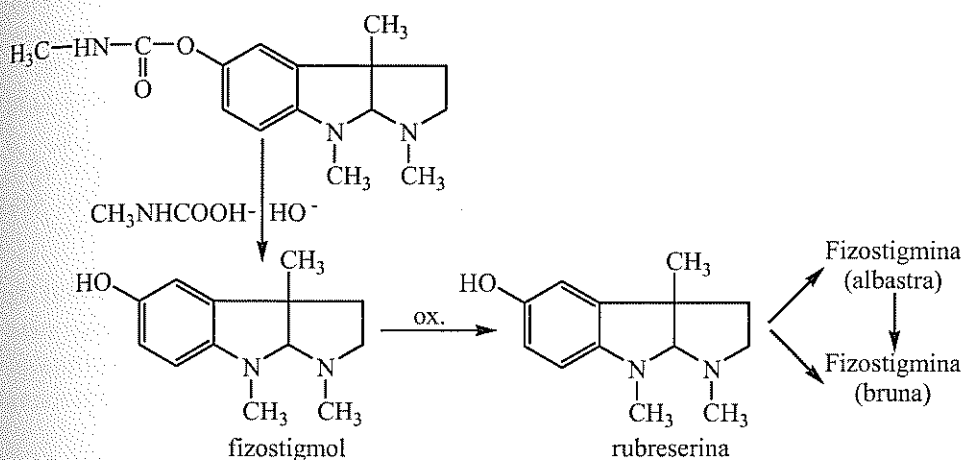
metilcarbamat de (3aS, 8aR)-1,2,3,3a,8,8a-hexahidro-1,3a,8-trimetilpiro-10[2,3-b]indol-5-il

Sinonim: Eserina

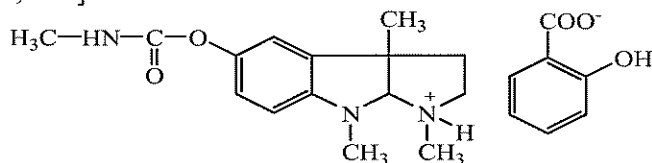
Fizostigmina a fost izolată, inițial în stare brută, în 1864, de către *J. Jobst* și *O. Hesse* din semințele de *Physostigma venenosum*. Un an mai târziu *Vée* și *Leven* reușesc obținerea fizostigminei în stare cristalină [33].

Descriere. Se prezintă sub forma unei substanțe cristaline, incoloră (în contact cu aerul se colorează mai întâi în roz apoi în brun), p.t. 106-107°C, greu solubilă în apă, ușor solubilă în alcool, cloroform, eter și benzen. Este o bază monoacidă; cu acizii organici cât și cu cei minerali formează săruri incoloră, instabile la aer și lumină și aproape toate delicvescente (cu excepția salicilatului de fizostigmină) [33, 165]. În soluție se hidrolizează la fizostigmol și acid metil-carbamic, ambii compuși inactivi. La rândul lui fizostigmolul este oxidat la rubreserină, care ulterior se descompune în fizostigmină, de

culoare albastră sau brună. Pentru prevenirea oxidării se recomandă adăugarea în soluție de acid ascorbic sau sulfat de sodiu [33].

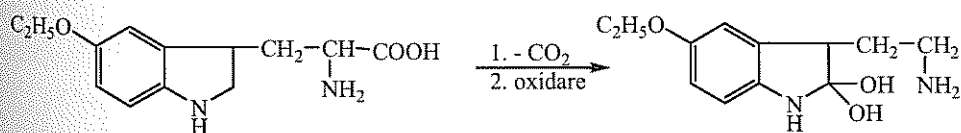


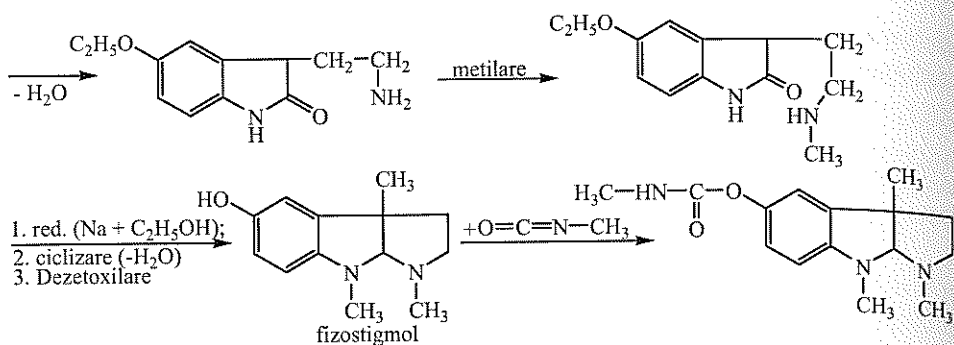
În terapeutică se utilizează sub formă de salicilat sau sulfat. Sulfatul de fizostigmină - *Physostigmini sulfate* (DCI), este o pulbere microcristalină, albă, fără miros, delicvescentă, p.t. 144° (după uscare). Este foarte solubilă în alcool (1:0,4), solubilă în apă (1:4), foarte puțin solubilă în eter (1:1200). Salicilatul de fizostigmină - *Physostigmini salicylas* (DCI; FR X) se prezintă sub formă de cristale incolore, lucioase, fără miros, cu gust amar (toxic), la aer, lumină, căldură sau în contact cu urme de metale se colorează în roșu [33, 165, 167, 169].



Este ușor solubil în cloroform, solubil în alcool și apă, puțin solubil în eter. Se păstrează la *Venena*. Prezintă doze maxime: 1 mg pentru o dată și 3 mg pentru 24 de ore [169].

Fizostigmina se poate obține și prin sinteză. P. Julian și J. Píkl au obținut pentru prima dată fizostigmina plecând de la 5-etoxi-triptofan, conform următoarei scheme de reacții [165]:





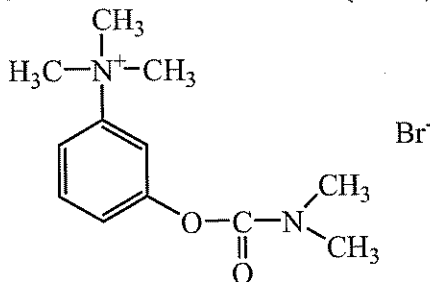
Proprietăți farmacologice. Fizostigmina este un inhibitor reversibil de colinesterază cu efecte muscarinice și nicotinice. Efectele muscarinice sunt predominante la nivelul ochiului cu producerea de mioză și scăderea presiunii intraoculare [27, 33, 141]. Efectele nicotinice se manifestă prin stimularea contractiei mușchilor striati și tahipnee.

Indicații terapeutice. Se utilizează în oftalmologie, în aplicații locale, 1 pic. de 4-6 ori/zi (sol. 0,25%; 0,5%), pentru tratamentul glaucomului, cu aceleași efecte ca și pilocarpina; prezintă dezavantajul că soluția este mai puțin stabilă și poate produce iritație locală. Se mai poate utiliza în atonia intestinală postoperatorie și ca antitot în intoxicații cu atropină sau cu alte anticolinergice, exclusiv sistemic (datorită toxicității crescute) [33, 141, 173]. Se află în studiu clinic pentru boala Alzheimer (36 mg/zi, în două prize, sub formă de preparate cu cedare controlată) [27, 33].

Produce farmaceutice:

- ❖ Salicilat de fizostigmină: sol. oft. 0,25%, 1%;
- ❖ Sulfat de fizostigmină: ung. oft. 0,5%.

III.1.2.1.3. BROMURA DE NEOSTIGMINĂ NEOSTIGMINI BROMIDUM (FR X, DCI)

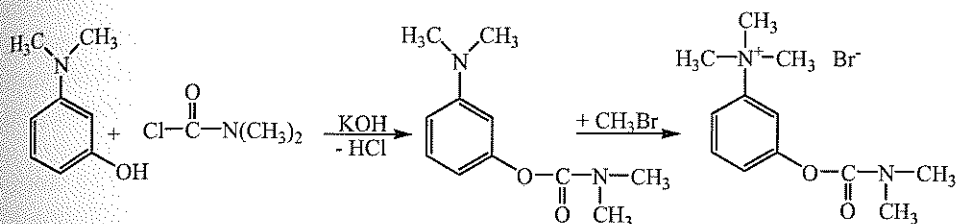


bromură de 3-(dimetil-carbamoi-oxi)-fenil-trimetilamoniu

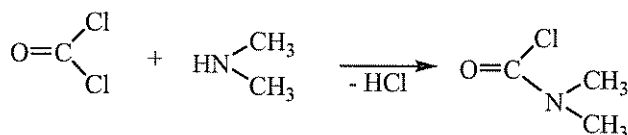
Sinonim: Prostigmină, Neoezerină

Neostigmina este un anticolinesterazic reversibil de sinteză cu acțiune similară fizostigminei, dar mai puțin toxică și mai stabilă.

Sinteză. Bromura de neostigmină se obține prin condensarea clorurii de N,N-dimetilcarbamoil cu m-dimetil-amino-fenolul, în prezența hidroxidului de potasiu, în mediu alcoolic, urmată de cuaternizarea produsului rezultat prin tratarea cu bromură de metil [165]:

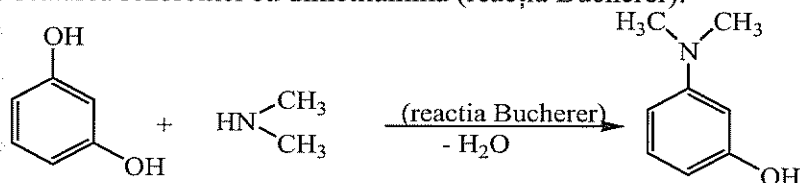


Clorura de dimetil-carbamoil, necesară în sinteză, se obține prin tratarea dimetilaminei cu fosgen [165]:

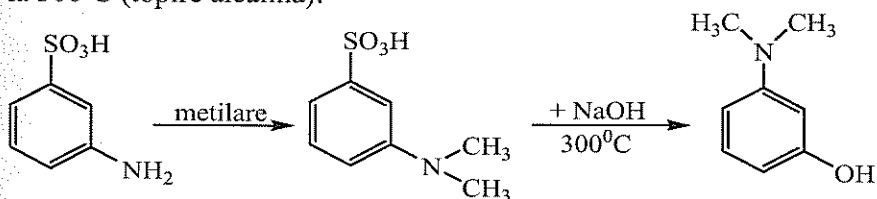


La rândul său m-dimetilamino-fenolul, se poate obține prin mai multe metode [165]:

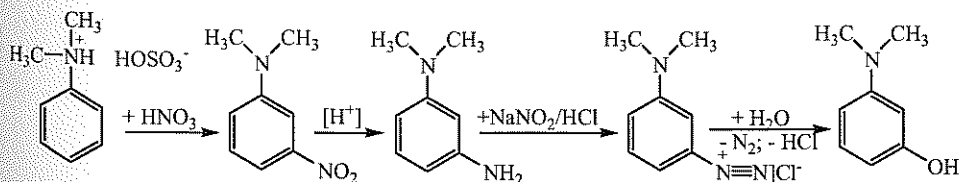
a). Tratarea rezorcinei cu dimetilamina (reacția Bucherer):



b). Metilarea acidului metanilic, urmată de tratare cu hidroxid de sodiu la 300°C (topire alcalină):



c). Nitrarea sulfatului acid de dimetilamină, reducerea derivatului nitro rezultat, urmată de o reacție de diazotare și hidroliză:



Descriere. Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic), higroscopică, p.t. 170°C (cu descompunere). Este foarte ușor solubilă în apă, ușor solubilă în alcool și cloroform, practic insolubilă în eter [168, 169]. Soluțiile sunt stabile și pot fi sterilizate prin încălzire. Soluția apoasă are reacție neutră. Se păstrează la *Venena* [33, 169].

Proprietăți farmacologice. Acțiunea muscarinică a neostigminei se exercită mai ales la nivelul musculaturii gastro-intestinale și vezicale, care este puternic stimulată. Acțiunea nicotinică se manifestă, cel mai evident, prin stimularea musculaturii striate [134].

Proprietăți farmacocinetice. Se absoarbe intestinal în proporție mică. $T_{1/2}$ este de aproximativ 50 de minute după administrare orală sau parenterală. Se excretă renal în proporție de 80%, în formă nemodificată (40%) și sub formă de metaboliți [33].

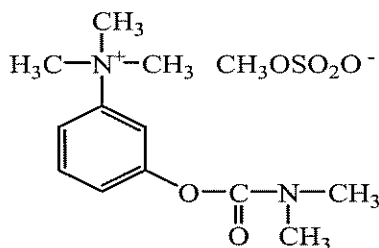
Indicații terapeutice. Se indică în hipotonia sau atonia gastro-intestinală postoperatorie, distensia abdominală, constipația provocată de morfină sau codeină, hipotonia sau atonia postoperatorie a vezicii urinare, glaucom (sol. oft. 3%, ung. oft. 1%). Totodată neostigmina are o eficacitate deosebită în diagnosticarea dar și în tratamentul miasteniei gravis, refăcând funcționalitatea musculaturii striate [33, 134]. Este antidot în intoxicația cu antidepolarizante de tip tubocurarină sau galamină. FR X prevede doze maxime: 30 mg pentru o dată, 100 mg pentru 24 de ore [169].

Mod de administrare. Pentru efectele muscarinice, se administrează oral 15-30 mg/zi sau inj. (i.m., i.v, s.c.) 0,25-0,50 mg la 4-6 ore. În miastenia gravis se recomandă 75-300 mg/zi iar pentru decurarizare, i.v. lent, 0,5-2,5 mg (asociat cu atropină 0,5-1 mg) [27, 37].

Produce farmaceutice:

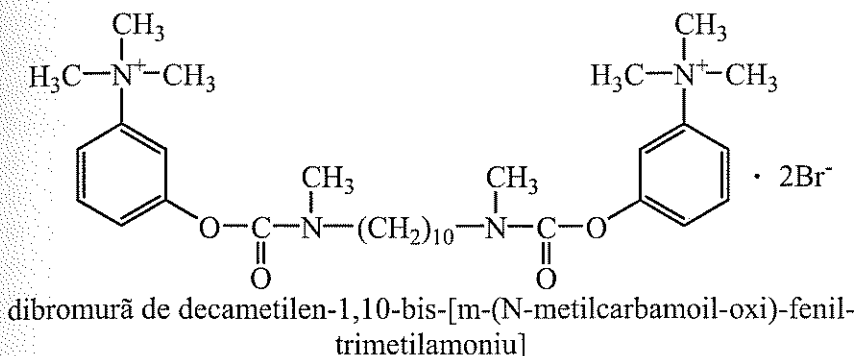
- ❖ Miostin: sol. inj. 0,5 mg/ml (Sicomed, România);
- ❖ Miostin: cp. 15 mg (LaborMed Pharma, România).

În terapeutică se mai utilizează metilsulfatul de neostigmină-*Neostigmine methylsulfate* (DCI), o pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar. Este foarte ușor solubilă în apă, solubilă în alcool; soluțiile sunt stabile și pot fi sterilizate prin încălzire [170, 173].



Compusul este mai higroscopic comparativ cu bromura, motiv pentru care nu poate fi utilizat decât sub formă de soluții injectabile. Soluțiile apoase au caracter neutru. Se utilizează îndeosebi în tratamentul atoniei postoperatorii a vezicii urinare și în miastenia gravis [33].

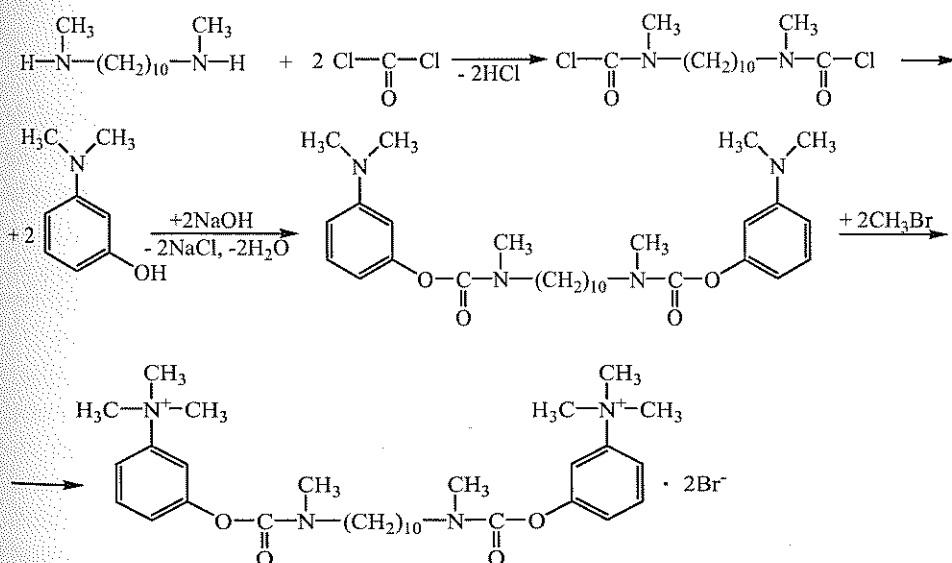
III.1.2.1.4. BROMURA DE DEMECARIU DEMECARIUM BROMIDE (DCI)



Sinonim: BC-48

Demecariul este diesterul bromurii de m-hidroxi-fenil-trimetilamoniu cu acidul decameten-bis(metil-carbamic).

Sinteză. Se obține prin reacționarea decameten-1,10-N-metil-diaminei cu fosgen, intermediarul rezultat se tratează cu meta-hidroxi-dimetil-anilina, reacție urmată de cuaternizare cu bromura de metil:



Descriere. Se prezintă sub forma unei pulberi albe, higroscopice, foarte ușor solubilă în apă și alcool, greu solubilă în acetonă, insolubilă în eter, p.t. 162-167°C (cu descompunere). Soluția apoasă este neutră, stabilă și poate fi sterilizată fără descompunere [33, 165, 170, 173].

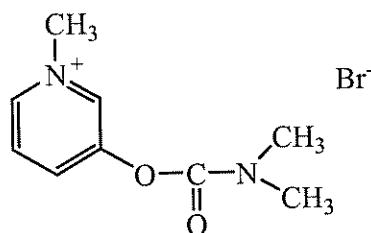
Proprietăți farmacologice. Demecariu este un inhibitor reversibil de colinesterază cu acțiune de mai lungă durată comparativ cu neostigmina. Produce mioză și reduce presiunea intraoculară; efectul apare la 15-60 minute de la administrare, este maxim după 2-14 ore și se menține 1 săptămână [33, 170].

Indicații terapeutice. Sub formă de soluție oftalmică se indică în tratamentul glaucomului cu unghi deschis. Se administrează 1-2 pic. din sol. 0,125% sau 0,25%, de două ori/săptămână, preferabil seara la culcare [173].

Produse farmaceutice:

- ❖ Tosmilen: sol. oft. 0,25%, 0,5%;
- ❖ Humorsol.

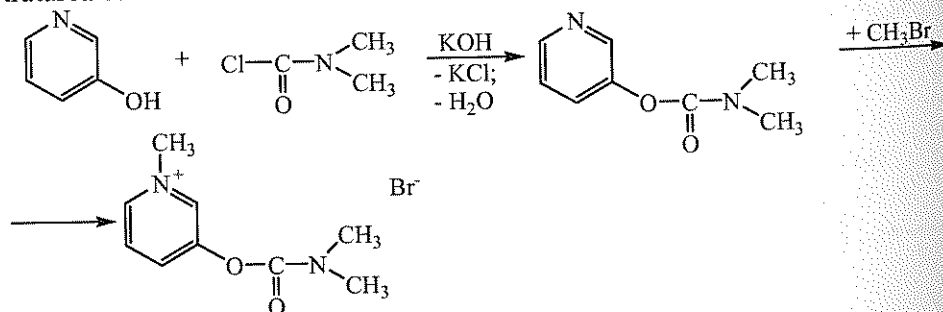
III.1.2.1.5. BROMURA DE PIRIDOSTIGMINĂ PYRIDOSTIGMINE BROMIDE (DCI)



bromură de 3-(dimetilcarbamoiloxi)-1-metil-piridiniu

Sinonim: Ro-1-5130

Sinteză. Bromura de piridostigmină se obține prin condensarea clorurii de N,N-dimetilcarbamoil cu β-hidroxi-piridină, în prezența hidroxidului de potasiu, în mediu alcoolic, urmată de cuaternizarea produsului rezultat prin tratarea cu bromură de metil.



Descriere. Se prezintă ca o pulbere cristalină, albă, higroscopică, cu miros caracteristic, plăcut, p.t. 152-154°C, ușor solubilă în apă, alcool și cloroform [33, 165, 172].

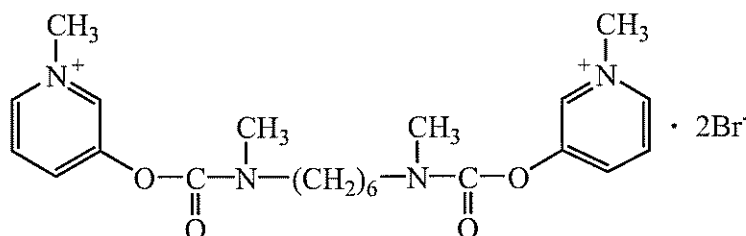
Proprietăți farmacologice. Are acțiune asemănătoare neostigminei dar este de cinci ori mai puțin toxică. Acțiunea se instalează mai lent ($t_{1/2}$ este de 90 minute) dar este de mai lungă durată (3-6 ore) [106].

Indicații terapeutice. Se indică în atonia intestinală și vezicală postoperatorie, miastenia gravis, tahicardia paroxistică. Se administrează oral; în miastenia gravis 120-900 mg/zi, repartizat în 3-4 prize; în atonia intestinală 60-120 mg/zi; în atonia vezicală 60-240 mg/zi. Se poate administra și sub formă de soluție 1%, i.m. sau s.c. [33, 36, 170]

Produce farmaceutice:

- ❖ Dostirav: cp. 30 mg (Promedic, România);
- ❖ Kalimin: dj. 60 mg (Germania);
- ❖ Kalimin forte: sol. inj. 5 mg/ml (Germania);
- ❖ Mestinon: dj. 60 mg (Hoffmann La Roche, Elveția);
- ❖ Mestinon: dj. 60 mg (JCN Hungary, Ungaria).

III.1.2.1.6. BROMURA DE DISTIGMIN DISTIGMINE BROMIDE (DCI)



dibromură de hexameten-1,6-bis-[3-(N-metil-carbamoi-oxi)-1-metil-piridiniu]

Sinonim: BC-51

Distigmin este diesterul bromurii de β -hidroxi-N-metil-piridină cu acidul hexameten-bis(metil-carbamic).

Descriere. Cristale, p.t. 149°C (desc.) [173].

Proprietăți farmacologice. Profilul farmacologic este similar piridostigminei; efectul se instalează lent (efect maxim la 9 ore după administrare i.m.) dar este de mai lungă durată (24 de ore) [33, 170].

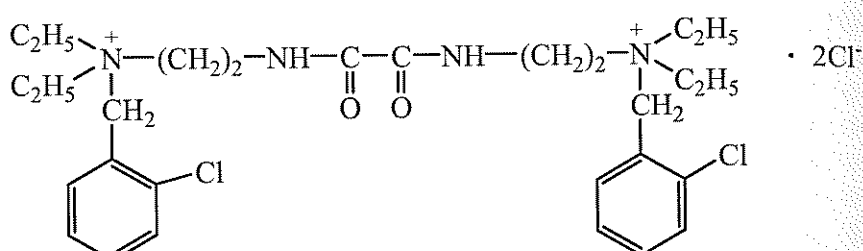
Indicații terapeutice. Se recomandă în prevenirea și tratamentul atoniei intestinale postoperatorii, retenției urinare postoperatorii și miasteniei gravis. Pentru efectele muscarinice se administrează i.m. 500 mg la 12 ore după intervenția chirurgicală; se repetă după 24 ore până la restabilirea funcției

normale, sau oral, 5 mg/zi, cu 30 de minute înainte de micul dejun. În miastenia gravis se administrează oral 20 mg/zi la adulți și până la 10 mg/zi la copii, de regulă asociat cu un parasimpatomimetic cu acțiune de scurtă durată [27, 36, 170].

Produse farmaceutice:

❖ Ubretid: cp. 5 mg; sol. inj. 0,5 mg/ml (Nycomed, Austria).

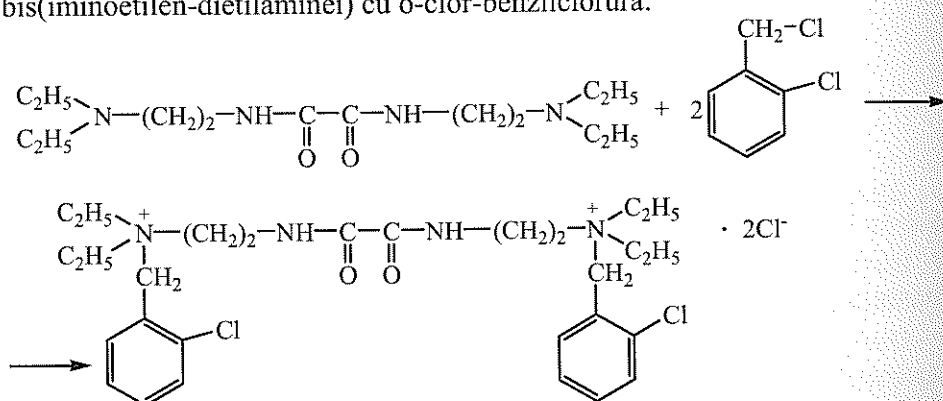
III.1.2.1.7. CLORURA DE AMBENONIU AMBENONIUM CHLORIDE (DCI)



diclorură de [oxalil-bis(iminoetilen)]bis[o-clorbenzil]dietil-amoniu;
clorura de bis[2-chlorbenzil]- N,N'-bis[2-dietilaminoetil]-oxalamida

Sinonim: Win-8077

Sinteză. Clorura de ambenoniu se obține prin reacționarea oxalil-bis(iminoetilen-dietilaminei) cu o-clor-benzilclorura:



Descriere. Se prezintă ca o pulbere albă, fără miros, p.t. 196-199°C, foarte solubilă în apă și alcool, puțin solubilă în cloroform, practic insolubilă în eter și acetonă [33, 170].

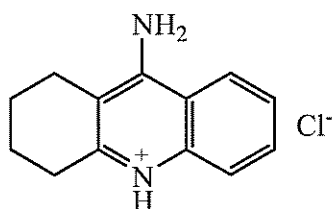
Proprietăți farmacologice. Prezintă acțiune muscarinică mai evidentă la nivelul tubului digestiv și mai redusă la nivel ocular. Acțiunea nicotinică se manifestă prin contracția mușchilor striati [174].

Indicații terapeutice. Se indică în tratamentul miasteniei gravis la pacienții care nu răspund terapiei cu neostigmină sau piridostigmină și în atonia intestinală. Prezintă avantajul acțiunii de mai lungă durată și a toxicității reduse. Datorită structurii de sare cuaternară de amoniu se absoarbe slab din tractul gastrointestinal și la doze terapeutice nu traversează bariera hematoencefalică [33]. Se administrează oral, în doză de 5-25 mg de 3-4 ori/zi [33, 170].

Produse farmaceutice:

❖ Mytelase: cp. 10 mg (Elveția).

III.1.2.1.8. TACRIN TACRINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 1,2,3,4-tetrahidro-9-aminoacridina

Sinonim: CI-970

Descriere. Cristale aciculare de culoare galbenă, cu gust amar, p.t. 283-284°C, solubile în apă. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 4,5 și 6 [173].

Proprietăți farmacologice. Tacrin este un inhibitor neselectiv, reversibil al colinesterazei de la nivel central și periferic [27]. A fost introdus în terapie pentru tratamentul bolii Alzheimer în 1993 (SUA). Utilizarea sa în boala Alzheimer se bazează pe observația conform căreia scăderea concentrației de acetilcolină în creier ar fi responsabilă de anumite simptome, caracteristice afecțiunii. Biodisponibilitatea orală este redusă (4-36%), datorită unui puternic efect de prim pasaj hepatic; se metabolizează rapid și aproape complet (metabolitul principal este *velnacrina*, analogul 1-hidroxilat); $t_{1/2}$ este 1-4 ore. [27, 79, 170].

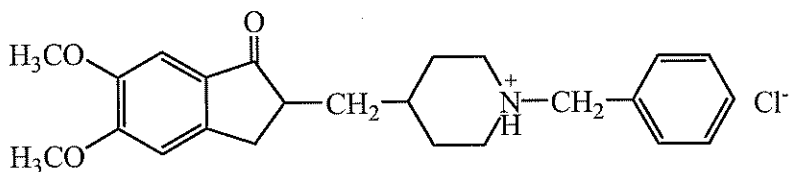
Indicații terapeutice. Se indică în boala Alzheimer, forme ușoare și medii, administrându-se oral, 10 mg de 4 ori/zi, minimum 4 săptămâni, după care se poate crește progresiv, cu câte 40 mg/zi la 4-6 săptămâni, până la o doză maximă de 160 mg/zi repartizată în 4 prize [27, 170]. Întrucât absorbția orală este limitată în prezența alimentelor, se recomandă administrarea cu o oră înainte de masă sau la două ore după masă. Asocierea cu lecitină îmbunătățește performanțele terapeutice ale tacrinului [58]. Nu se asociază cu alte medicamente anticolinergice care traversează bariera hematoencefalică,

de tipul atropină, benztropină, trihexifenidil, întrucât antagonizează efectele tacrinului. Trece în laptele matern, motiv pentru care nu se recomandă femeilor care alăptează. Cel mai grav efect advers este afectarea hepatică cu creșterea transaminazelor serice; s-au mai semnalat greață, indigestie, vomă, diaree, durere abdominală și erupții cutanate [27, 33, 58].

Produse farmaceutice:

❖ Cognex: cps. 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg.

**III.1.2.1.9. DONEZEPIL
DONEZEPIL HYDROCHLORIDE (DCI)**



clorhidrat de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1*H*-inden-1-onă

Sinonim: E 2020, ER-4111 (donezepil)

Descriere. Clorhidratul de donezepil este o pulbere cristalină albă, p.t. 211-212°C, foarte solubil în cloroform, solubil în apă și acid acetic glacial; puțin solubil în alcool și acetonitril și practic insolubil în acetat de etil și n-hexan [173, 174].

Proprietăți farmacologice. Donezepil este un inhibitor reversibil și selectiv de acetilcolinesterază, în special, a celei cerebrale [27, 37]. Are efecte periferice minime comparativ cu fizostigmina și tacrinul. Se absoarbe bine din tractul gastro-intestinal, concentrația plasmatică maximă se atinge la 4 ore de la administrare, se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 95% [36]. Are $t_{1/2}$ mare (aproximativ 70 ore), ceea ce permite administrarea în doză unică.

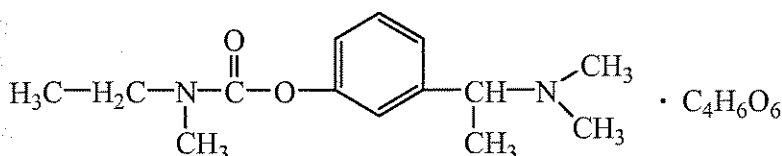
Indicații terapeutice. Se utilizează ca tratament simptomatic al bolii Alzheimer, forme ușoare și medii, în doză de 5 mg/zi, oral, timp de o lună, după care se poate crește treptat până la 10 mg/zi [37, 170]. Este mai puțin toxic și nu produce afectare hepatică. Ca reacții adverse s-au semnalat diaree, crampe musculare, oboseală, vărsături, insomnie, amețeli [27, 37].

Produse farmaceutice:

❖ Aricept: cp. film. 5 mg, 10 mg (Pfizer, Franța).

III.1.2.1.10. RIVASTIGMINA

RIVASTIGMINE HYDROGEN TARTRATE (DCI)



hidrogenotartrat de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]-fenil-carbamate

Sinonim: SDZ ENA 713; ENA 713.

Rivastigmina a fost introdusă în terapie în aprilie 2000, sub denumirea produsului farmaceutic *Exelon*, al firmei Novartis.

Descriere. Pulbere cristalină, albă, p.t. 123-125°C (din alcool), foarte solubilă în apă, alcool și acetonitril; puțin solubilă în n-octanol și aproape insolubilă în acetat de etil [173].

Proprietăți farmacologice. Este un inhibitor reversibil de colinesterază, cu selectivitate cerebrală. Are o absorbție digestivă rapidă și completă, care poate fi însă întârziată de alimente. Biodisponibilitatea este redusă (aprox. 36%); concentrația plasmatică se atinge după o oră de la administrare; suferă biotransformare hepatică intensă și rapidă; $t_{1/2}$ este de aproximativ 1 oră. Se elimină renal sub formă de metaboliți [27, 37, 55, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca tratament simptomatic al bolii Alzheimer, forme ușoare și medii. Produce efecte secundare colinergice muscarinice digestive (greață, vomă, diaree) și colinergice centrale (insomnie, agitație, confuzie, tremor) [27, 37, 55, 170].

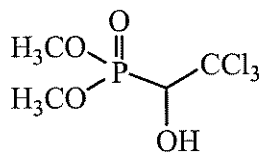
Se administrează oral, inițial 1,5 mg de 2 ori/zi; în funcție de toleranță și eficacitate se poate crește cu câte 1,5 mg de 2 ori/zi la 2 săptămâni. Doza de întreținere este de 3-6 mg de 2 ori/zi [37, 170].

Produse farmaceutice:

❖ Exelon: cps. 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg; 6 mg; sol. orală 2 mg/ml (Novartis, Elveția).

III.1.2.1.11. METRIFONAT

METRIFONATE (DCI)



2,2,2-triclor-1-dimetoxifosforil-etanol

Sinonim: Triclorfon

Descriere. Pulbere cristalină albă, p.t. 83-84°C, foarte solubilă în apă, alcool și acetonă; solubilă în diclorometan [170, 173].

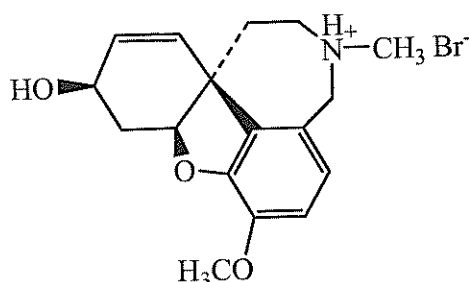
Proprietăți farmacologice. Metrifonat este un compus organofosforic, utilizat ca antihelmintic în medicina veterinară, fără activitate anticolinesterazică proprie. Traversează rapid bariera hemato-encefalică și prin hidroliză neenzimatică se metabolizează la *diclorvos*, (2,2-dimetoxi-diclorvinil fosfat) un inhibitor pseudoreversibil de acetil-colinesterază [173].

Indicații terapeutice. A fost experimentat în forme ușoare și moderate de boală Alzheimer, în doză de 60-80 mg/zi, prezentând avantajul unei acțiuni de lungă durată comparativ cu fizostigmina și donezepil. [27, 99, 170]. Efectele respiratorii grave observate pe parcursul studiilor clinice au determinat firma Bayer să întrerupă cercetările în boala Alzheimer [99].

Produce farmaceutice:

- ❖ Promen: (Bayer);
- ❖ Bilarcil;
- ❖ Diptrex.

III.1.2.1.12. GALANTAMINA GALANTHAMINE HYDROBROMIDE (DCI)



bromhidrat de (4a*S*,6*R*,8a*S*)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil - 6
H - benzofuro [3a,3,2ef] [2] benzazepin-6-ol

Galantamina a fost izolată în 1952, prin extracție, din *Galanthus woronowii*.

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 246-247°C (din apă) [173].

Proprietăți farmacologice. Este un inhibitor selectiv, reversibil de acetilcolinesterază cerebrală. Totodată modulează alosteric situsurile receptorilor nicotinici cerebrali N₁, cu potențarea neurotransmisiei colinergice nicotinică [27, 37, 86]. Are o absorbție digestivă rapidă, diminuată însă de prezența alimentelor. T_{1/2} este de 7-8 ore. Se elimină renal [36].

Indicații terapeutice. Indicația majoră o constituie tratamentul simptomatic al bolii Alzheimer, forme ușoare și moderate. Se administrează

oral în doză de 8 mg/zi, în două prize, 4 săptămâni, apoi 16 mg/zi, în două prize, cel puțin 4 săptămâni. În funcție de evoluție doza se crește la 24 mg/zi [37, 170]. Alte indicații: glaucom, miopatie, sechele după poliomielită, anumite forme de nefrită [86].

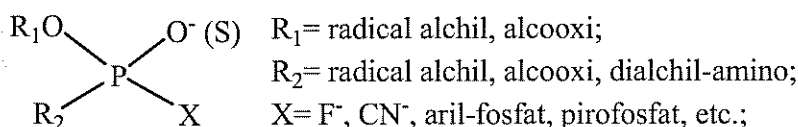
Produse farmaceutice:

- ❖ Reminyl: cp. film. 4 mg; 8 mg; 12 mg; sol. orală 14 mg/ml (Janssen – Cilag, Belgia);
- ❖ Nivalin: cp. 5 mg; 10 mg; sol. inj. 1 mg/ml; 2,5 mg/ml; 5 mg/ml, 10 mg/ml; sol. oft. 1‰.

III.1.2.2. Anticolinesterazice ireversibile spontan sau greu reversibile

Anticolinesterazicele ireversibile spontan sau greu reversibile sunt compuși organofosforici, care se fixează de centrul activ al enzimei, pe care îl blochează practic ireversibil.

Sunt compuși cu următoarea formulă generală:



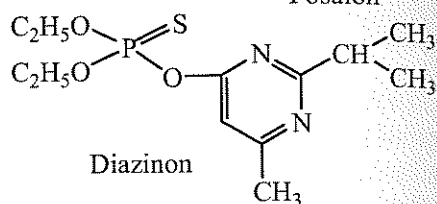
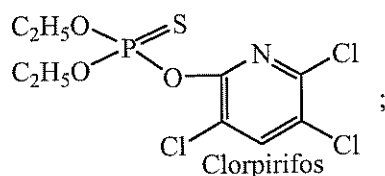
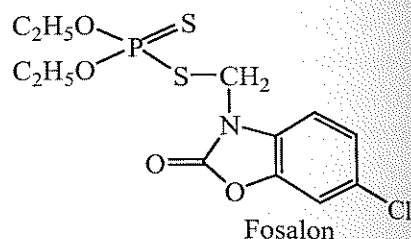
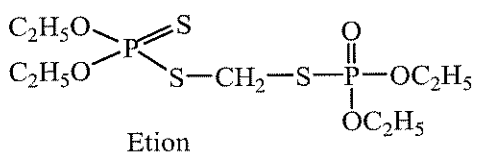
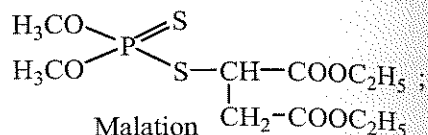
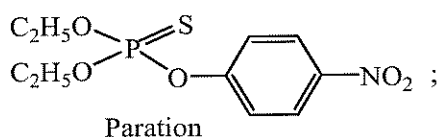
Inhibarea ireversibilă a colinesterazei, ușurința cu care traversează bariera hematoencefalică și durata de acțiune extrem de lungă fac ca acești compuși să fie extrem de toxici [27, 33]. Acetilcolinesteraza din diferite țesuturi se reface în decurs de câteva săptămâni și chiar luni: 10-20 zile, în ser; 50 zile în creier; 120 zile, în hematii.

Acțiunea lor devine reversibilă în prezența reactivatorilor de colinesterază utilizați ca antidot, în supradozare și intoxicații [27].

Mulți dintre acești compuși se utilizează ca insecticide sau pesticide (parationul, malationul, etion, diazinon, aldicarb, miticid, fosalon etc.) sau sunt substanțe toxice de luptă („agenți nervoși”). Compușii din această ultimă grupă sunt clasificați în două serii. *Seria G*, numită astfel deoarece au fost sintetizați pentru prima dată de un grup de cercetători germani, conduși de *Dr. Gerhard Schrader*, în timpul sau imediat după cel de-al doilea război mondial, cuprinde: tabunul - 1936, sarinul - 1938, somanul - 1944 și ciclosarinul - 1949.

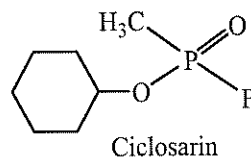
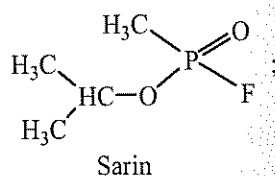
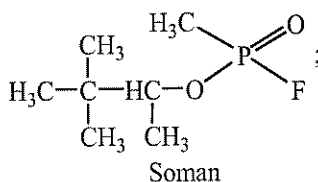
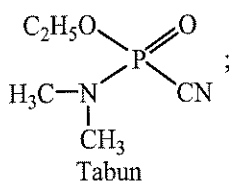
Cea de-a doua serie, *seria V (Nato)* cuprinde alți patru reprezentanți: VE, VG, VM, VX, care se detașează net de reprezentanții primei serii prin toxicitatea de aproximativ 10 ori mai mare.

Compuși organofosforici utilizați ca insecticide sau pesticide:

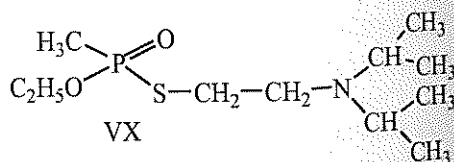
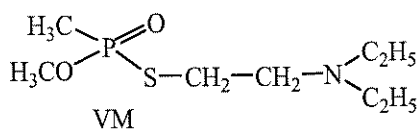
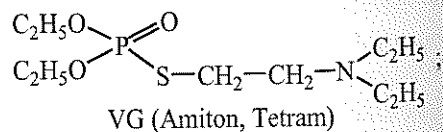
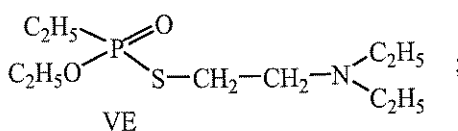


Substanțe toxice de luptă cu structură organofosforică:

Seria G

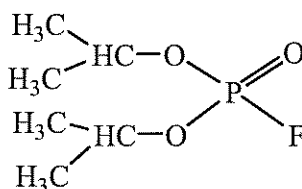


Seria V



Utilizarea în terapeutică a compușilor organofosforici este extrem de limitată. Există un număr mic de medicamente utilizate local, în tratamentul glaucomului cronic simplu, rezistent la alte antiglaucomatoase (reduc presiunea intraoculară). Prezintă avantajul unei acțiuni intense și de lungă durată (1-2 săptămâni) [27, 33]. Se utilizează cu prudență datorită efectelor adverse grave: efecte muscarinice sistemice (bradicardie, bronhospasm, colici abdominale), cataractă specifică, cu opacifierea cristalinului (după tratament îndelungat cu doze mari), neurotoxicitate [27].

III.1.2.2.1. ISOFLUORFAT ISOFLUORPHATE (DCI)



diisopropilfluorofosfat (DFP)

Sinonim: Fluostigmina, Dyflos, Diflupyl, Diflurphate

Descriere. Isofluorfatul, asemănător structural cu sarinul, este un lichid, uleios, incolor, solubil în apă (1,54% la 25°C), alcool și ulei de arahide, p.f. 46°C. În soluție apoasă se descompune în câteva zile, în timp ce soluția în ulei de arahide se poate păstra până la 1 an de zile [33, 170].

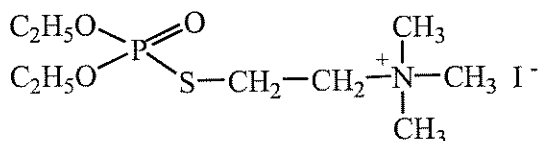
Proprietăți farmacologice. Este un inhibitor ireversibil de colinesterază cu acțiune miotică ce se instalează după 5-10 minute de la administrare și poate persista până la 4 săptămâni. Totodată reduce presiunea intraoculară; efectul este maxim după 24 de ore și se menține timp de 1 săptămână [173].

Indicații terapeutice. Se utilizează în tratamentul glaucomului cu unghi deschis (soluție oftalmică 0,025%), în medicina veterinară ca agent miotic și în neurofarmacologia experimentală, în acest din urmă caz datorită capacității de a induce neuropatie periferică [27, 170].

Produce farmaceutice:

❖ Isofluorphate: sol. oft., ung. oft. (SUA).

III.1.2.2.2. ECOTIOFAT ECHOTHIOPHATE IODIDE (DCI)



iodură de 2-[(dietoxi-fosfinil)-tio]etil-N,N,N-trimetil-amoniu

Ecotiofatul este tioesterul iodurii de 2-mercapto-etil-trimetilamoniu cu acidul O,O-dietil-tiofosforic.

Sinonim: Phospholin iodide, Echotiopate iodide, MI-217.

Descriere. Pulbere cristalină, albă, higroscopică, cu miros slab de mercaptan, p.t. 138°C. Este solubil în apă (1:1), alcool anhidru (1:25), metanol (1:3); soluția apoasă are un pH apropiat de 4 și este stabilă la temperatura camerei timp de 1 lună.

Proprietăți farmacologice. Ecotiofatul este o sare cuaternară de amoniu, cu proprietăți similare iso fluoratului, dar mai puțin toxic [33].

Indicații terapeutice. Se utilizează în tratamentul glaucomului cu unghi deschis, sub formă de soluție oftalmică 0,025% sau 0,25%. Acțiunea se instalează după aproximativ 20 minute și durează 1-2 săptămâni [27, 33].

Produse farmaceutice:

❖ Echothiophate iodide: sol. oft. (SUA).

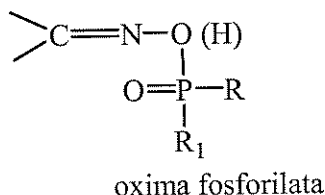
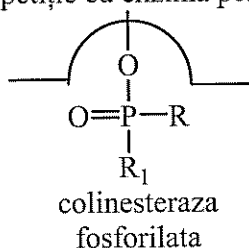
Intoxicația acută cu anticolinesterazice este frecvent întâlnită în cazul utilizării necorespunzătoare a substanțelor toxice de luptă și a insecticidelor organofosforice. Absorbția toxicului se realizează pe cale respiratorie, digestivă sau cutanată iar simptomatologia se încadrează în așa-numita „criză colinergică”. Funcție de doză și calea de absorbție, provoacă: greață, vomă, diaree, salivă, hipersecreție bronșică, hipotensiune arterială, confuzie, comă. Moartea survine prin paralizia mușchilor respiratori [134].

Tratamentul constă în:

- ✓ îndepărtarea toxicului;
- ✓ respirație artificială, bronhoaspirație;
- ✓ administrarea de atropină în doze mari (2 mg i.v., repetat la 3-8 minute);
- ✓ administrarea de *reactivatori de colinesterază*;
- ✓ administrarea de anticonvulsivante (tiopental, trimetadionă).

III.1.2.3. Reactivatori de colinesterază

Complexul compus organofosforic – acetilcolinesterază poate fi descompus sub acțiunea unor agenți nucleofili (cu structură de oximă), care intră în competiție cu enzima pentru compusul organofosforic.

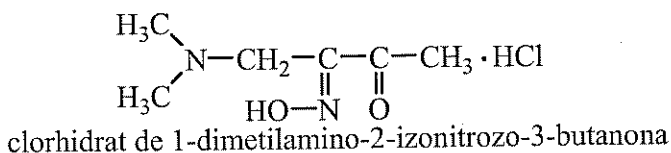


După *structura chimică* oximele cu funcție de reactivator de colinesterază se clasifică în:

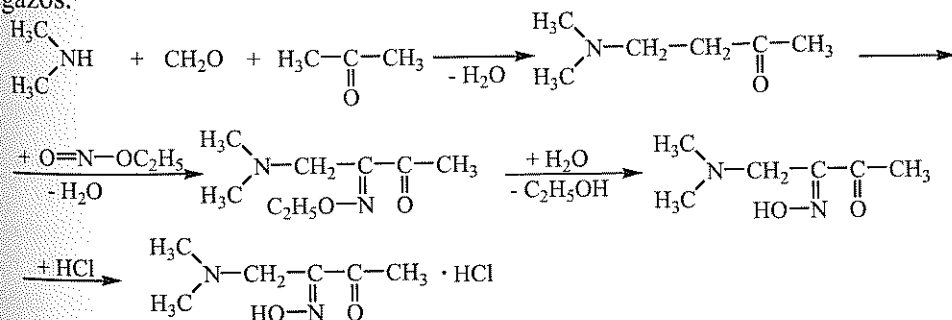
- ✓ Oxo-oxime (puțin reactive): izonitrozina;
- ✓ Monopiridinaldoxime cuaternare: pralidoxima;
- ✓ Bispiridinaldoxime cuaternare (cele mai reactive): obidoxima.

Oxo-oxime

III.1.2.3.1. IZONITROZIN ISONITROSINE CHLORIDE (DCI)



Sinteză. Izonitrozina se obține printr-o reacție tip Mannich ce are loc între dimetilamină, formaldehidă și acetonă. Intermediarul rezultat reacționează în continuare cu nitrit de etil, iar prin hidroliza imino-etil-derivatului obținut rezultă izonitrozina. Clorhidratul, se obține prin barbotare de acid clorhidric gazeos.



Descriere. Substanță solidă, cristalină, solubilă în apă și alcool [172].

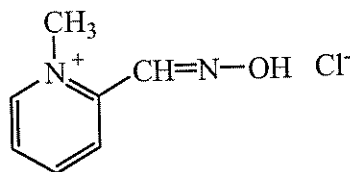
Indicații terapeutice. Se indică în intoxicații cu compuși organo-fosforici, administrându-se intramuscular sub formă de soluție apoasă 40% (3 ml), se poate repeta la 30-40 min. (maxim 8-10 ml) [174].

Produse farmaceutice:

❖ Izonitrozin: sol. 40%.

Monopiridinaldoxime cuaternare

III.1.2.3.2. PRALIDOXIMA PRALIDOXIME CHLORIDE (DCI)



clorură de 2-piridil-metil-aldoxima

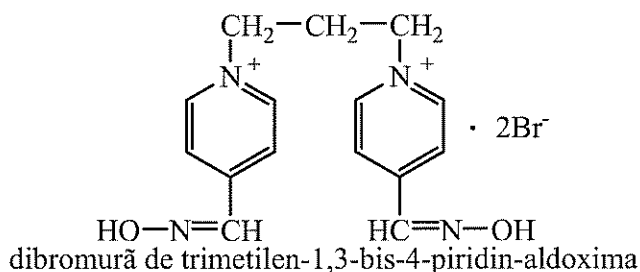
Sinonim: 2-PAM (clorură)

Descriere. Pulbere cristalină, albă, higroscopică, p.t. 235-238°C (desc.) foarte solubilă în apă [172].

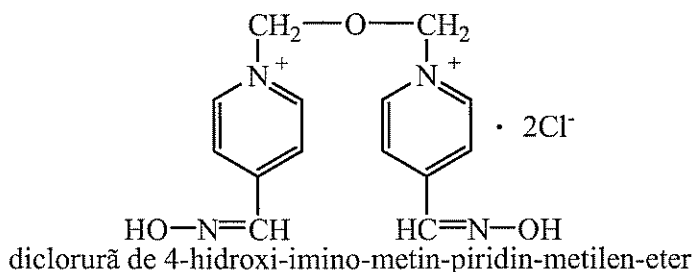
Indicații terapeutice. Se utilizează în intoxicații cu paration și compuși cu structură înrudită. Este eficientă în intoxicații cu compuși organofosforici cu structură cuaternară de amoniu și acționează ca antagonist al neostigminei și piridostigminei. Se administrează parenteral (i.m., i.v., s.c.), recomandat cu eficiență maximă în primele 36 de ore de la intoxicare. Concentrația plasmatică maximă se atinge după 2-3 ore de la administrare iar $t_{1/2}$ este de aproximativ 2 ore [33, 101, 170].

Produse farmaceutice:

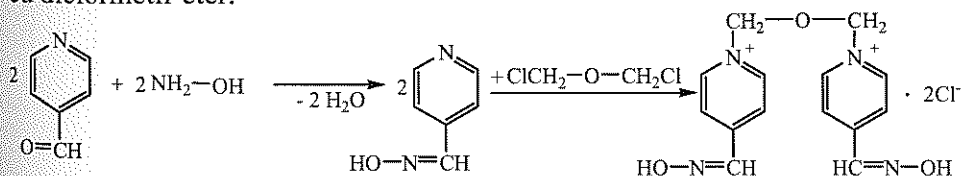
- ❖ Protopam;
- ❖ Contrathion.

Bispiridinaldoxime cuaternare**III.1.2.3.3. TRIMEDOXIM****Sinonim:** TMB 4

Trimetoximul se utilizează în farmacologia experimentală, servind drept substanță etalon pentru aprecierea activității de reactivator de colinesterază.

**III.1.2.3.4. CLORURA DE OBIDOXIMĂ
OBIDOXIME CHLORIDE (DCI)**

Sinteză. Clorura de obidoximă se obține prin condensarea 4-piridin-aldehidei cu hidroxil-amina, reacție urmată de tratarea intermediarului format cu diclormetil-eter.



Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 225°C (desc.), foarte solubilă în apă; soluțiile apoase 1-10% sunt stabile [173].

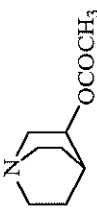
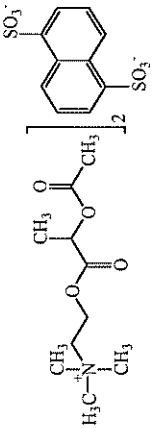
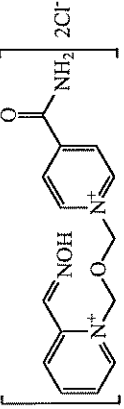
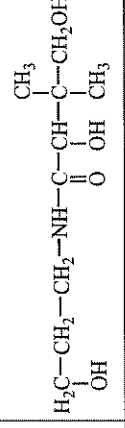
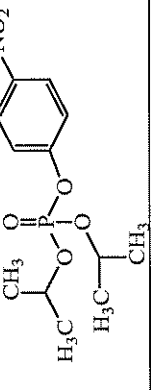
Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Clorura de obidoximă este un reactivator de colinesterază indicat în asociere cu atropina în intoxicații cu derivați organofosforici (insecticide, gaze de luptă). Se

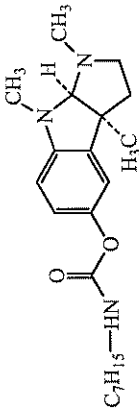
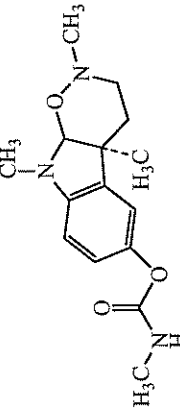
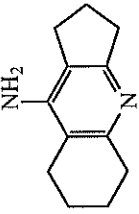
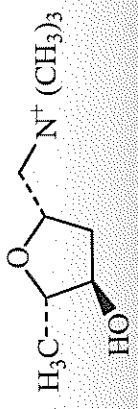
administrează i.v. la 5 minute după atropinizare (0,3-0,5 mg), în doză de 0,25 mg. Se repetă la 1-2 ore până când se observă ameliorarea stării intoxicateiului [42, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Toxogonin: sol. inj. 250 mg/ml;
- ❖ Pirangit;
- ❖ Toxobindin.

Tabel VII. Parasimpatomimetice [33, 58, 123, 170, 172, 173, 174].

DCI/Sinonim	Structură chimică	Denumire chimică	Proprietăți fizico-chimice	Acțiune/Indicații	Produse farmaceutice
Aceclidine (clorhidrat)		3-acetoxi-chinuclidina	baza: lichid uleios, p.f. _{0,4} 73-74°C, p.f. ₁₁ 113-115°C; clorhidrat: cristale, p.t. 166°C	Colinergic cu acțiune miotică /glaucom	GlaucoCare GlaucoStat
Aclatonium / Napadisilate		naftalen 1,5-disulfonat de 2-[2-(acetiloxi)-1-oxopropoxi]-etil-N,N,N-trimetil amoniu	cristale, p.t. 189-191°C	Colinergic	
Asoxime (clorură)		diclorură de 1-[[[4-(amino-carbonil)-piridino]-metoxi]-metil]-2-[(hidroxiimino)-metil]-piridiniu	cristale, p.t. 145-147°C	Colinergic/ intoxicații cu compuși organofosforici	
Dexpanthenol		α, γ -dihidroxi-N-(3-hidroxiopropil)- β, β -dimetil-butiramida	lichid higroscopic, cu gust amar, p.t. 0,02 118-120°C; foarte solubil în apă, alcool și metanol	Colinergic / factor vitaminic (amestecul racemic)	Bepanthen Panthoderm Pantenyl
Diisopropyl paraoxan		para-nitro-fenil-fosfat de diisopropil		Colinergic / oftalmologie	Mioticol Propicol

Eptastigmine / Heptylstigmine, Heptylphysostigmine		N-demetil-N-heptil-fisostigmina	baza: cristale, p.t. 60-64° (din heptan); tartarat: pulbere microcristalină, p.t. 122-123°C, solubilă în apă (70%)	Inhibitor de colinesterază cu acțiune de lungă durată / boala Alzheimer (studiul a fost întrerupt deoarece provoacă gravă anemie aplastică)	
Eseridine (salicilat) / Eserine oxide, Eserine aminoxide		metil-carbamat de (4a <i>S</i> -cis)-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-2,4a,9-trimetil-1,2-oxazino[6,5-b]indol-6-ol	baza: cristale prismatice, p.t. 129°C (din eter), aproape insolubile în apă, solubile în alcool, cloroform, acetona	Inhibitor de colinesterază / dispepsie gastrică (oral)	Geneserine
Guanidine (nitrat, clorhidrat)	$(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{NH}$	carbamidina, iminoureă	masă cristalină, delicvescentă, p.t. ~50°C, foarte solubilă în apă și alcool; clorhidrat, nitrat: pulbere cristalină, solubilă în apă și alcool	Colinergic, crește eliberarea acetilcolinei din terminațiile nervoase / intoxicații botulinice	
Ipidacrine (clorhidrat) / NIK-247		9-amino-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[b]chinolina	pulbere albă, fără miros, ușor solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, practic insolubilă în acetona, eter, cloroform	Inhibitor de colinesterază / nootrop	Amiridin
Muscarine (clorură)		[2 <i>S</i> -(2 <i>α</i> ,4 <i>β</i> ,5 <i>α</i>)-tetrahidro-4-hidroxi-N,N,N,5-tetrametil-2-furanmetilamoniu]	cristale prismatice, p.t. 180-181°C, extrem de higroscopice, foarte solubile în apă și alcool, puțin solubile în cloroform, eter și acetona	Colinergic	

III. 2. PARASIMPATOLITICE

Parasimpatoliticele (*colinolitice, antiacetilcolinice, antimuscarinice, spasmolitice, vagolitice, anticolinergice periferice*) sunt substanțe care antagonizează efectele muscarinice ale acetilcolinei și parasimpatomimeticeilor, prin blocarea receptorilor muscarinici din sinapsele neuroefectoare parasimpatice (de la nivelul glandelor exocrine, miocardului și mușchilor netezi) [27, 35, 134].

(Denumirea de *anticolinergice* este mai largă și cuprinde pe lângă *anticolinergicele periferice – Parasimpatolitice și anticolinergicele centrale – Antiparkinsoniene*).

Efectele produse sunt:

Aparat digestiv

- ✓ relaxarea musculaturii netede de la nivelul tubului digestiv și căilor biliare (acțiune antispastică);
- ✓ diminuarea secreției gastrice și salivare;

Aparat respirator

- ✓ relaxarea musculaturii netede bronșice cu bronhodilație;
- ✓ diminuarea secreției bronșice;

Aparat excretor

- ✓ relaxarea musculaturii netede urinare și vezicale (acțiune antispastică);

Ochi

- ✓ midriază, cicloplegie, creșterea presiunii intraoculare.

Clasificare

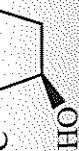
După origine:

- ✓ *Parasimpatolitice naturale* (atropina, scopolamina);
- ✓ *Derivați de semisinteză și sinteză ai alcaloizilor naturali;*

După acțiune terapeutică:

- ✓ *Midriatice:* atropina, homatropina, tropicamida, ciclopentolat;
- ✓ *Antispastice digestive:* atropina, butilscolamina, metantelina, propantelina, oxifenoniu, oxifenciclimina, fenpipramida, otilonium;
- ✓ *Antispastice urinare:* emeprium, oxibutinin, propiverin, tolterodin;
- ✓ *Hiposecretoare gastrice:* pirenzepina, telenzepina;
- ✓ *Antiaistmatice bronhodilatatoare:* ipratropium, oxitropium, tiotropium;
- ✓ *Parasimpatolitice utilizate în preanestezie:* atropina, scopolamina.

Colinergic

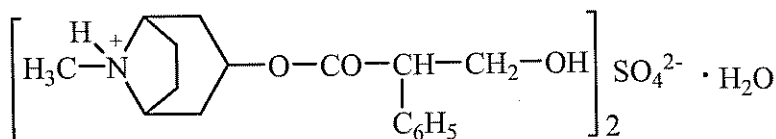
solubile în apă și
alcool, puțin solubile în
cloroform, eter și
acetonăhidroxi-N,N,N,5-
tetrametil-2-furan-
metilamoniuC₁₁H₁₃O₃

Muscarine (clorură)

O categorie aparte o constituie *spasmoliticele musculotrope (miotrope)*, de tip papaverinic, care relaxează musculatura netedă, în special atunci când este contractată, acționând direct pe fibra musculară.

III.2.1. PARASIMPATOLITICE NATURALE

III.2.1.1. ATROPINA ATROPINI SULFAS (FR X, DCI)

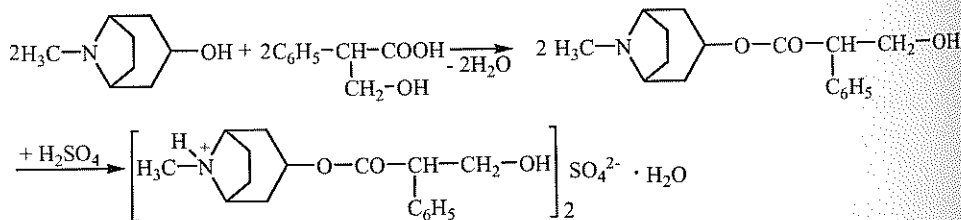


sulfat de bis[3-(2'-fenil-3'-hidroxipropionil-oxi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1.]octan

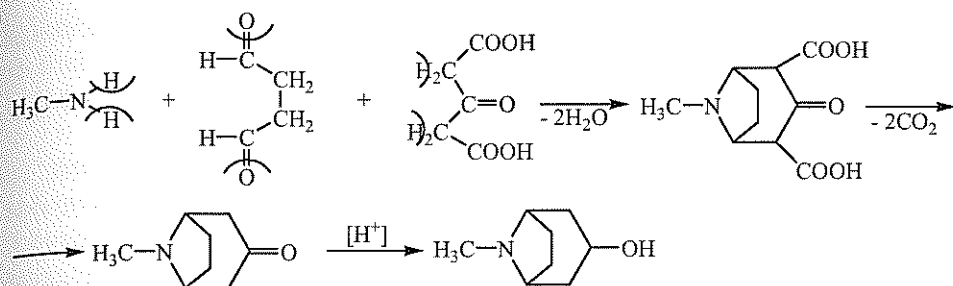
Atropina este esterul acidului tropic, un acid organic complex, cu tropina sau tropanolul, un aminoalcool în care heterociclul pirolidinic este condensat cu cel pirolidinic. Plante din familia *Solanaceae*, de tipul: *Atropa belladonna* (mătrăgună), *Hyoscyamus niger* (măselariță) și *Datura stramonium* (laur) conțin l-hiosciamină, d,l-hiosciamină (atropină) și l-hioscină (scopolamină).

În cursul operațiilor de uscare a produselor vegetale și prelucrare ulterioară în vederea extracției, l-hiosciamina se racemizează, transformându-se în atropină. Pentru prima dată atropina a fost izolată în 1833 de către *Mein*.

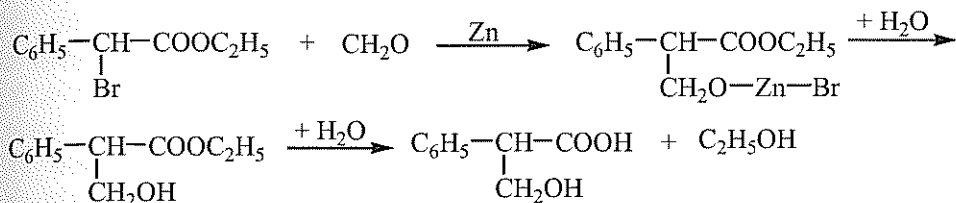
Prin *sinteză atropina - sulfat* se obține prin condensarea tropanolului cu acidul tropic, reacție urmată de tratarea atropinei bază cu acid sulfuric diluat la 30-40°C [165]:



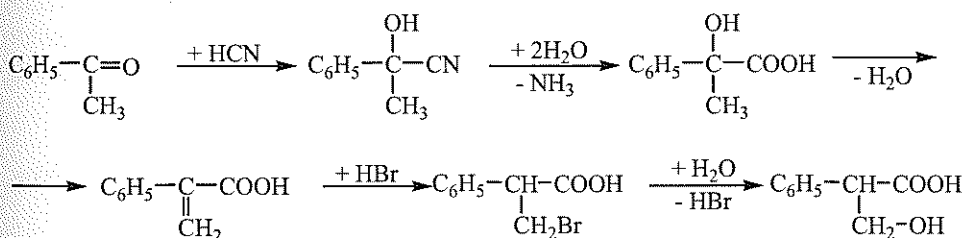
Tropanolul, necesar reacției de condensare, se obține cu randament crescut prin condensarea metilamnei cu dialdehida acidului succinic și acid aceton-dicarboxilic. Intermediarul rezultat se decarboxilează la tropanonă, prin reducerea căreia se obține tropanol [165]:



La rândul său *acidul tropic* se poate obține prin mai multe metode. În 1928 *M. Chambon*, obține un produs pur, în randament ridicat, prin condensarea α -bromfenil-acetatului de etil cu formaldehida în prezența zincului (reacție organozincică) și hidroliza derivatului organometalic rezultat [165]:



O altă metodă de sinteză utilizează ca materii prime fenil-metil-cetona și acidul cianhidric. Cianhidrina rezultată, prin hidroliză totală, formează acid 2-hidroxi-2-metil-fenilacetic, prin a cărei deshidratare se obține acidul atropic. Bromurarea acestuia din urmă, urmată de hidroliza derivatului bromurat corespunzător conduce la acid tropic:



Descriere. Atropina *bază* se prezintă sub formă de cristale incolor și mătăsoase, p.t. 114-116°C (din acetonă). Este foarte puțin solubilă în apă, solubilă în solvenți organici; cu acizii minerali formează săruri cristalizate [165, 170]. Prezintă un atom de carbon asimetric. *Sulfatul de atropină*, se prezintă sub formă de cristale incolor sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar (toxic), p.t. 188-195°C. În atmosferă pierde apa de cristalizare, iar la 140°C devine anhidră. Este foarte ușor solubil în apă, ușor solubil în

alcool, practic insolubil în cloroform și eter. Soluția apoasă are pH neutru și este optic inactivă [169, 170, 173]. Se păstrează în vase bine închise, ferit de lumină, la *Venena*. [169]. FR X prevede doze maxime: 2 mg pentru o dată și 4 mg pentru 24 de ore.

Proprietăți farmacologice. Atropina este un anticolinergic atât cu acțiune centrală cât și periferică, cu spectru larg, a cărei activitate este datorată, aproape în întregime, formei levo [58, 170]. Scade tonusul, peristaltismul și secreția digestivă; întârzie golirea stomacului și tranzitul intestinal; este bronhodilatator (acțiune slabă în criza de astm bronșic), reduce secreția bronșică și stimulează respirația; relaxează vezica urinară; provoacă midriază (efect maxim după 30 minute; durată 7-10 zile), cicloplegie (efect maxim după aproximativ 2 ore; durată 6-12 zile) și crește tensiunea intraoculară [27, 33, 36, 117]. La doze mari stimulează apoi deprimă sistemul nervos central [170].

Indicații terapeutice. Se indică ca midriatic în oftalmologie, în uveite anterioare (irite și iridociclite), pentru examenul fundului de ochi; ca antispastic, în spasme și colici gastro-intestinale, biliare, renouretale (asociată cu analgezice); stimulent cardiac; ca medicație preoperatorie, în preanestezie (pentru inhibarea hipersecreției bronșice produsă de unele anestezice generale, bradicardiei și hipotensiunii arteriale asociate cu stimularea vagală excesivă din timpul operației). Se mai poate utiliza ca anticolinergic central în boala Parkinson, ca antidot în intoxicația cu atropină și anticolinesterazice și în tratamentul răului de mare și de înălțime, asociat cu antihistaminice H_1 [27, 36, 137, 170].

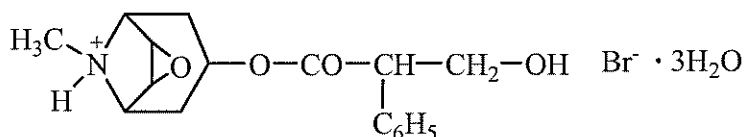
Mod de administrare. Ca antispastic se administrează oral 0,25-1 mg de 3-4 ori pe zi sau s.c. 0,25-1 mg de 1-2 ori/zi. În aritmiile cardiace doza recomandată este de 0,4-1 mg, i.v., iar în preanestezie, se administrează i.m. 0,02 mg (maxim 0,5 mg), cu 30-60 minute înainte de inducerea anesteziei [27, 36]. Pentru copii doza se calculează funcție de vârstă și greutate corporală. În oftalmologie se administrează, 1-2 picături, sol. oftalmică 1%, de 1-2 ori/zi.

Produse farmaceutice:

- ❖ Atropină sulfurică: sol. inj. 1‰ (adulți); 0,5‰ (copii) (Biofarm, România);
- ❖ Apitropin: sol. oft. 1% (Amman Pharm. Ind., Iordania);
- ❖ Morfină – atropină: sol. inj. (morfină clorhidrat 0,02 g, atropină sulfat 0,001 g) (Sicomed, România);
- ❖ Lizadon:
 - cp. (papaverină 0,04 g; atropină sulfat 0,4 mg; fenobarbital 0,03 g; aminofenazonă 0,15 g) (Sicomed, România);
 - supoz. (papaverină 0,03 g; atropină sulfat 0,3 mg; fenobarbital 0,02 g) (Antibiotice, România);

- ❖ Lizadon P: cps. (papaverină 0,06 g; atropină sulfat 0,4 mg; fenobarbital 0,03 g; propifenazonă 0,15 g) (Sicomed, România);
- ❖ Distonocalm: dj. (alcaloizi din rădăcină de *Atropa belladonna* 0,25 mg; alcaloizi din *Secale cornutum* 0,30 mg; propranolol 15 mg; amital 25 mg) (Sicomed, România);
- ❖ Calmogen: cps. (alcaloizi din rădăcină de *Atropa belladonna* 0,2 mg; dihidroergotoxin metansulfonat 0,30 mg; propranolol 10 mg; hidroxizin 10 mg) (Europharm, România).

III.2.1.2. SCOPOLAMINĂ SCOPOLAMINI HYDROBROMIDUM (DCI)

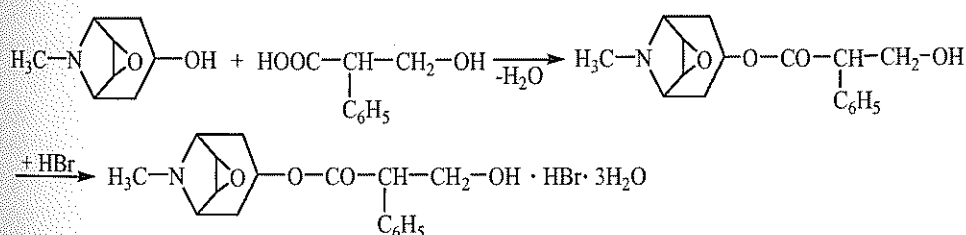


bromhidrat de 3-(2'-fenil-3'-hidroxipropionil-oxi)-6,7-epoxi-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1.]octan

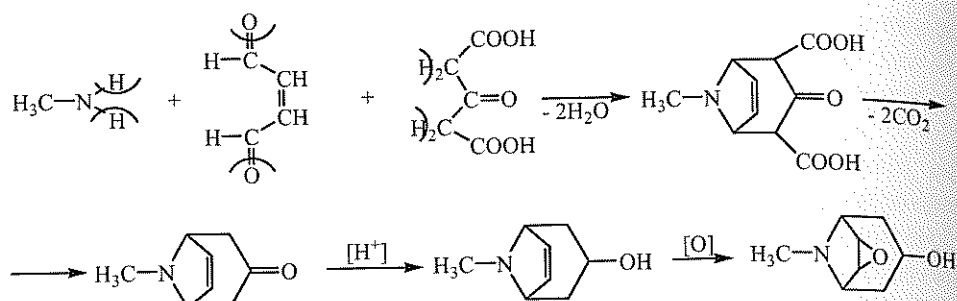
Sinonim: Hyoscini hydrobromidum

Scopolamina este esterul acidului tropic cu aminoalcoolul – scopina. Este principalul alcaloid din rădăcina de *Scopolia atropoides*, familia *Solanaceae*. Alături de alți compuși cu nucleu tropanic se întâlnește și în *Hyoscyamus niger* și *Datura stramonium*. A fost izolată în 1892 de către E. Schmidt [165].

Prin **sinteză** scopolamina se obține prin condensarea *scopinei* cu *acidul tropic*. Prin tratarea scopolaminei bază cu acid bromhidric, se formează bromhidratul de scopolamină [165]:



Pentru **sinteza scopinei**, se folosește o metodă similară sintezei tropanolului, plecându-se de la o dialdehidă nesaturată, dialdehida acidului maleic [165]. Prin condensarea metilaminei cu dialdehida acidului maleic și acidul aceton-dicarboxilic, reacție urmată de decarboxilarea intermediarului format, rezultă tropenona. Reducerea acesteia în prezența LiAlH_4 și oxidarea tropenolului rezultat conduce la scopină, conform următoarei scheme de reacții:



Descriere. Scopolamina este un lichid, cu aspect siropos, puțin solubil în apă, ușor solubil în alcool, eter, cloroform; se racemizează rapid în mediu acid sau bazic. Prezintă un atom de carbon asimetric, izomerul levo, scopolamina (l-hioscina), fiind mult mai activ decât izomerul dextro (d-hioscina) [58, 168]. Cu acizii (acid bromhidric, acid clorhidric, acid picric, acid tetracloroauric) formează săruri frumos cristalizate. În terapeutică se utilizează sub formă de săruri (bromhidrat, clorhidrat).

Clorhidratul de scopolamină, este o substanță cristalină, albă, fără miros, cu gust amar, p.t. 200°C; foarte solubil în apă și alcool [165, 173].

Bromhidratul de scopolamină – FR X, este o pulbere cristalină albă sau incoloră, fără miros, cu gust amar (toxic), p.t. 193-199°C, efluorescentă. Este solubil în apă (1:3) și alcool (1:30), foarte greu solubil în cloroform și practic insolubil în eter [169]. Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la *Venena*. Prezintă doze maxime: 1,5 mg pentru o dată și 3 mg pentru 24 ore [169, 173].

Proprietăți farmacologice. Scopolamina este un parasimpatolitic cu acțiune similară atropinei, dar de intensitate mai mare (de 2 ori mai intensă) și de durată mai scurtă. Midriaza și cicloplegia se instalează mai rapid comparativ cu atropina, dar durează mai puțin (3 - 7 zile). La doze mici este un inhibitor al SNC. Stimulează centrul respirator mai intens comparativ cu atropina și are efect anticolinergic central (util în boala Parkinson) [27, 113].

Indicații terapeutice. Se indică în preanestezie în asociere cu un morfinomimetic puternic (morfină, hidromorfon), boala Parkinson și în oftalmologie pentru efectul midriatic și cicloplegic [27, 36]. O altă indicație o constituie răul de mișcare, atât profilactic (0,3 mg în TDS, eliberată în 3 zile) cât și curativ (i.m. 0,2 mg o dată) [27].

Produse farmaceutice:

- ❖ Bromhidrat de scopolamină: sol. inj. 0,25 mg/ml;
- ❖ Lauronil: cp. (scopolamină-HBr 0,6 mg, fenobarbital 100 mg) (Sicomed, România);
- ❖ Hidromorfon-Scopolamină: sol. inj. (dihidromorfinonă clorhidrat 2 mg/ml; scopolaminhidrat 0,3 mg/ml) (Sicomed, România).

III.2.2. PARASIMPATOLITICE DE SEMISINTEZĂ ȘI SINTEZĂ

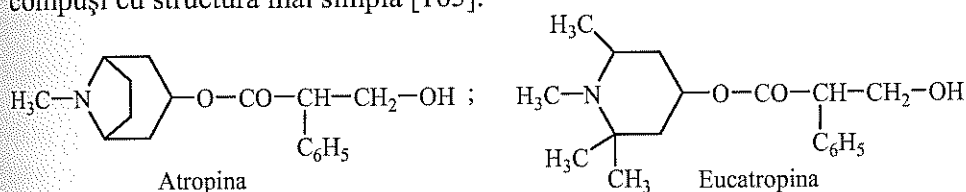
Relații structură chimică – acțiune farmacologică

În ciuda remarcabilelor proprietăți farmacologice, *atropina*, reprezentantul anticolinergicilor, prezintă o serie de efecte secundare nedorite: uscăciunea gurii și greutate în deglutiție; greață, constipație; retenție urinară, diminuarea sau încetarea transpirației și a altor secreții; tulburarea vederii pentru aproape și fotofobie (la utilizarea în oftalmologie); motive suficiente care au determinat orientarea studiilor spre obținerea unor compuși cu selectivitate mai mare pentru receptorii muscarinici.

Studiile *relație structură chimică – acțiune farmacologică* au evidențiat anumite cerințe structurale pentru o bună activitate anticolinergică.

❖ Primele modificări realizate în structura alcaloizilor naturali a fost cuaternizarea azotului heterociclic, modificare ce a determinat creșterea acțiunii de blocant colinergic; compușii cuaternari de amoniu au o lipofilie mai redusă, traversează mai slab bariera hemato-encefalică și prin urmare sunt lipsiți de activitate pe SNC. Totodată cuaternizarea atomului de azot crește activitatea de antagonist al receptorilor nicotinici [58, 165];

❖ Obținerea *eucatropinei* prin modificarea profundă a atropinei (îndepărtarea nucleului de pirolidină din structura tropanolului) dar cu păstrarea proprietăților anticolinergice ale acestuia a deschis seria unor noi compuși cu structură mai simplă [165].

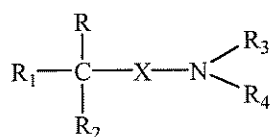


❖ Un pas deosebit de important a fost făcut atunci când s-a stabilit că *tropanolul* (aminoalcoolul heterociclic) nu este absolut indispensabil pentru acțiunea anticolinergică și că esterificarea se poate realiza și cu aminoalcooli cu structură mai simplă [33, 165].

❖ O observație similară a fost făcută și pentru *acidul tropic* (acid α -fenil- β -hidroxi-propionic). Prin esterificare cu acizi derivați di- și trisubstituiți ai acidului acetic (acidul tropic poate fi și el considerat un derivat disubstituit al acidului acetic) s-au obținut compuși cu puternică acțiune anticolinergică.

❖ Cercetări ulterioare au dovedit că acțiunea de blocant muscarinic se păstrează dacă gruparea ester este înlocuită cu grupare eter, amido, carboxamido sau chiar cu o catenă alifatică.

Structura generală a unui anticolinergic poate fi redată schematic astfel [33]:



R, R₁ = fenil, cicloalchil, heterociclu, etc.;
 R₂ = H, OH, carboxamido;
 R₃, R₄ = radicali alchil cu volum mic;
 atomul de azot poate face parte dintr-un heterociclu:
 pirolidinic, piperidinic, piperazinic, etc;
 X = ester, eter, amido, carboxamido, alchil.

Cea mai importantă componentă din structura unui anticolinergic pare a fi regiunea atomului de azot, așa-numitul „centru cationic” care constituie principalul loc de legare la situsurile colinergice. Dacă compușii cuaternari de amoniu ilustrează perfect acest centru cationic, pentru compușii cu structură de amine terțiare, se consideră că centrul cationic se formează endogen, prin protonare la pH-ul fiziologic [33].

După *structura chimică* parasimpatoliticele de semisinteză și sinteză se clasifică în:

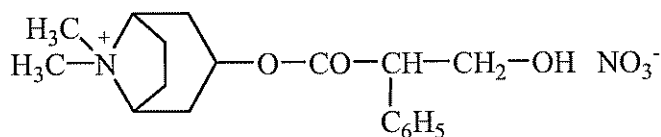
- ✓ Esteri bazici;
- ✓ Eteri bazici;
- ✓ Aminoalcooli;
- ✓ Aminoamide;
- ✓ Compuși cu structuri diverse.

III.2.2.1. Esteri bazici

Această grupă reunește compuși de semisinteză și sinteză obținuți prin esterificarea acidului *tropic* (acid α-fenil-β-hidroxi-propionic), *acetic* sau *formic* substituit, cu diferiți aminoalcooli.

Esteri bazici ai acidului tropic

III.2.1.1.1. METANITRAT DE ATROPINĂ ATROPINE METHONITRATE (DCI)



nitrat de 3-(2'-fenil-3'-hidroxipropionil-oxi)-8,8-dimetil-8-azabicyclo[3.2.1.]octan

Sinonim: Methylatropine nitrate

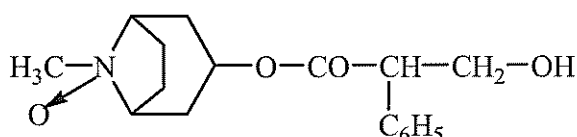
Descriere. Pulbere cristalină albă, p.t. 163°C, foarte solubilă în apă și alcool; practic insolubilă în eter [170, 173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Metanitratul de atropină este un anticolinergic cu acțiune periferică intensă și ganglioplegică.

Datorită structurii cuaternare de amoniu nu traversează bariera hematoencefalică și prin urmare nu posedă efecte centrale [170, 174].

Se utilizează în oftalmologie ca midriatic (sol. oftalmică) și în diferite stări spastice – stenoză pilorică congenitală (administrare orală) [174].

III.2.1.1.2. OXID DE ATROPINĂ ATROPINE N-OXIDE (DCI)



3-(2'-fenil-3'-hidroxipropionil-oxi)-8-metil-8-azabicio[3.2.1.]octan-N-oxid

Sinonim: Atropine aminoxide, Genatropine

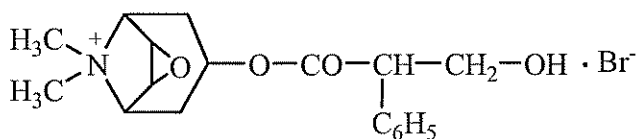
Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 127-128°C (se descompune la 135°C), foarte higroscopică. Este solubil în alcool și cloroform; practic insolubil în eter [3, 173].

Proprietăți farmacologice. Oxidul de atropină prezintă proprietăți similare atropinei având avantajul unei toxicități mai reduse [174].

Produse farmaceutice:

❖ Tropinox.

III.2.1.1.3. METABROMURĂ DE SCOPOLAMINĂ METHYLSCOPOLAMINE BROMIDE (DCI)



bromură de 3-(2'-fenil-3'-hidroxipropionil-oxi)-6,7-epoxi-8,8-dimetil-8-azabicio[3.2.1.]octan

Sinonim: Hyoscine methylbromide

Descriere. Cristale, p.t. 214-217° (desc.), foarte solubile în apă și alcool diluat; puțin solubile în alcool absolut [173].

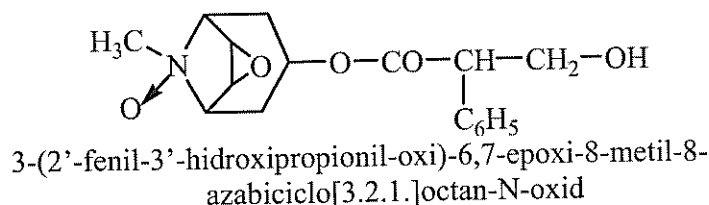
Proprietăți farmacologice. Comparativ cu scopolamina, metabromura de scopolamină traversează slab bariera hemato-encefalică, având acțiune redusă pe SNC. Prezintă proprietăți antispastice și antisecretorii de lungă durată (6-8 ore) [174].

Indicații terapeutice Se indică în afecțiuni gastro-intestinale de tipul ulcerului peptic și stenoza pilorică congenitală. Se administrează oral sub formă de comprimate sau soluție buvabilă [174].

Produse farmaceutice:

- ❖ Holopon;
- ❖ Pamine.

III.2.1.1.4. OXID DE SCOPOLAMINĂ SCOPOLAMINE N-OXIDE (DCI)

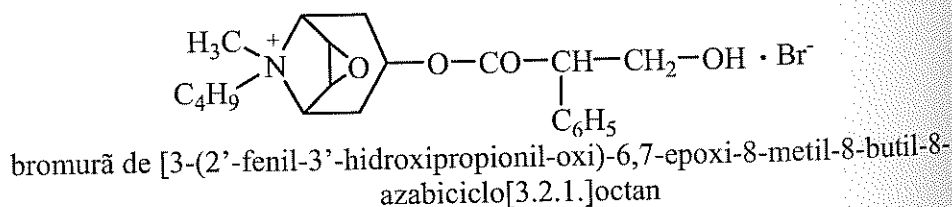


Descriere. Pulbere cristalină, p.t. ~ 80°C [165].

Proprietăți farmacologice. Oxidul de scopolamină este un anticolinergic cu acțiune similară scopolaminei dar mai puțin toxic.

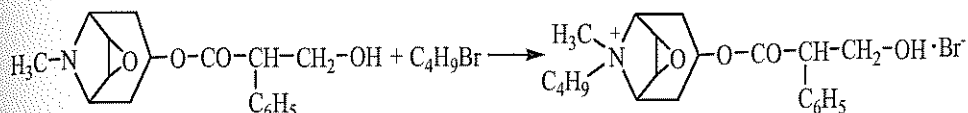
Indicații terapeutice. Se poate utiliza pentru proprietăți antiemetice și în tratamentul bolii Parkinson. Se administrează oral în doză de 1-2 mg/zi [172].

III.2.1.1.5. BROMURĂ DE N-BUTIL-SCOPOLAMINĂ BUTYLSCOPOLAMINI BROMIDUM (FR X, DCI)



Sinonim: Hyoscini butylbromidum

Sintează. Bromura de butil-scopolamină se obține prin tratarea scopolaminei cu bromură de n-butil [165]:



Descriere. Se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust puternic amar, p.t. 138-140°C. Este foarte ușor solubilă în apă, solubilă în alcool și cloroform, practic insolubilă în eter. Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la *Separanda*. FR X prevede doze maxime: 50 mg pentru o dată, 100 mg pentru 24 ore [167, 169].

Proprietăți farmacologice. Are acțiune spasmolitică asemănătoare scopolaminei, cu selectivitate crescută pe tub digestiv, căi urinare, căi biliare și uter [36]. Acțiunea asupra miocardului, ochiului și glandelor exocrine este mai redusă comparativ cu scopolamina. Datorită structurii de sare cuaternară de amoniu nu prezintă efecte centrale. Are acțiune curarizantă și ganglioplegică [33, 170].

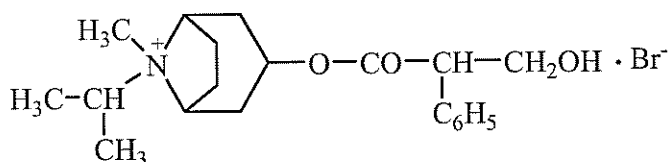
Indicații terapeutice. Se indică în boala ulceroasă, constipație cronică, dischinezie biliară, colici biliare, colici renale, spasm piloric la copii, rău de mare, boala Parkinson. În stări spastice dureroase se indică în asociere cu un analgezic-antiinflamator (noraminofenazona) [35, 134].

Mod de administrare. Pentru adulți se administrează: oral, 10-20 mg de 3-4 ori/zi; injectabil (i.m. sau i.v.) 10-30 mg/zi sau rectal 10-50 mg/zi. Pentru copii în vârstă de peste 3 ani, doza recomandată reprezintă 1/3 din doza adultului [36].

Produse farmaceutice:

- ❖ Buscorem: cp. 10 mg (Remedia, România);
- ❖ Scobutil: cp. 10 mg, sol. inj. 10 mg/ml (Sicomed, România);
- ❖ Scobunord: cp. 10 mg (Nordfarm, România);
- ❖ Scobusal: cp. 10 mg (Slavia, România);
- ❖ Scopantil: cp. 10 mg; supoz. ad. 10 mg, supoz. copii 7,5 mg (Antibiotice, România);
- ❖ Uscosin: cp. 10 mg (Sintofarm, România);
- ❖ Buscopan: dj 10 mg, sol. inj. 20 mg/ml (Boehringer Ingh., Germania);
- ❖ Farcorelaxin: sol. inj. 20 mg/ml (Pharco, Egipt);
- ❖ Scobutil compus: sol. inj. (butilscolopolamoni 20 mg, metamizol 2,5 g) (Sicomed, România); supoz. (butilscolopolamoni 10 mg, metamizol 1 g) (Antibiotice, România).

III.2.1.1.6. BROMURĂ DE IPRATROPIUM IPRATROPIUM BROMIDE (DCI)



bromură de 3-(2'-fenil-3'-hidroxipropionil-oxi)-8-metil-8-izopropil-8-azabiclo[3.2.1.]octan

Sinonim: Sch-1000

Descriere. Bromura de ipratropium este o substanță solidă, cristalină, p.t. 230-232°C, ușor solubilă în apă și alcool, insolubilă în cloroform și eter.

Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 5,0 și 7,5 [173]. Este stabilă în soluții neutre și acide dar este rapid hidrolizată în soluții cu caracter alcalin [33, 170].

Proprietăți farmacologice. Administrată i.v. produce bronhodilație puternică prin inhibarea competitivă a receptorilor colinergici din musculatura netedă bronșică. Are acțiune redusă la nivelul glandelor salivare și efecte minime asupra miocardului și vezicii urinare. La administrare inhalatorie, chiar la doze mari, efectele sistemice sunt neglijabile [2, 9, 68].

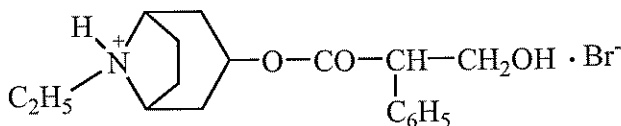
Nu prezintă acțiune centrală dar este un puternic inhibitor ganglionar [27, 173]. La administrare inhalatorie acțiunea se instalează după 5-15 minute de la administrare, concentrația plasmatică maximă se atinge după 1-2 ore, acțiunea durează 4-6 ore, iar $t_{1/2}$ este de 3,5 ore [27, 33, 170].

Indicații terapeutice. Sub formă de aerosoli, 1-2 pufuri (20-40 μg), de 3-4 ori/zi, maxim 12 doze, se indică în astmul bronșic și în alte afecțiuni respiratorii obstructive cronice [21, 27, 36].

Produce farmaceutice:

- ❖ Atrovent: aerosol 20 mcg/doză; sol. inhal. 0,26 mg/ml (Boehringer Ing., Germania);
- ❖ Ipravent 20: aerosol 20 cmg/doză (Cipla, Italia).

III.2.1.1.7. BROMURA DE OXITROPIUM OXITROPIUM BROMIDE (DCI)



bromură de 3-(2'-fenil-3'-hidroxipropionil-oxi)-8-etil-8-azabiclo[3.2.1.]octan

Sinonim: Ba-253

Descriere. Cristale, p.t. 203-204°C (desc.) [173].

Proprietăți farmacologice. Bromura de oxitropium are proprietăți farmacologice similare ipratropiului, prezentând avantajul acțiunii de mai lungă durată (aproximativ 9 ore) [7, 10, 89, 173].

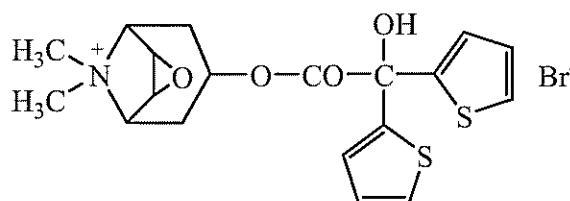
Indicații terapeutice. Se utilizează ca bronhodilatator în tratamentul astmului bronșic, în doză de 200 μg (2 pufuri), de 2-3 ori/zi [27, 170].

Produce farmaceutice:

- ❖ Oxivent;
- ❖ Ventox.

Esteri bazici ai acidului hidroxi-acetic (acid glicolic) *disubstituit*

III.2.1.1.8. BROMURĂ DE TIOTROPIUM TIOTROPIUM BROMIDE (DCI)



bromură de 3-(2',2'-di-tien-2-il-2'-hidroxi-acetil-oxi)-6,7-epoxi-8,8-dimetil-8-azabiclo[3.2.1.]octan

Sinonim: Ba-679 BR, Ba-679

Descriere. Cristale, p.t. 218-220°C [173].

Proprietăți farmacologice. Bromura de tiotropium a fost introdusă în terapeutică în ianuarie 2004, ca un anticolinergic bronhodilatator cu acțiune de lungă durată. Este un antagonist muscarinic cu afinitate egală pentru receptorii M₁, M₂ și M₃, de aproximativ 10 ori mai activ decât bromura de ipratropium [6, 26, 37, 170].

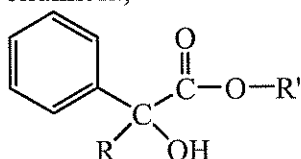
Indicații terapeutice. Se utilizează ca bronhodilatator în astmul bronșic și afecțiuni pulmonare obstructive cronice (bronșite cronice, emfizem pulmonar). Datorită acțiunii de lungă durată (peste 36 de ore) se administrează în doză unică/zi (18μ), pe cale inhalatorie [37, 57, 120, 170].

Produce farmaceutice:

- ❖ Spiriva: cps. pulb. inhal. 18 μg (Boehringer Ing., Germania).

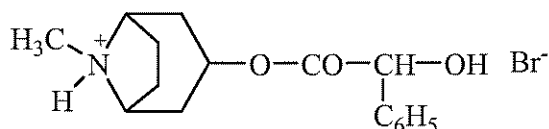
Esteri bazici ai acidului mandelic (acid α -hidroxi- α -fenil-acetic) mono-substituit

Prin esterificarea acidului mandelic monosubstituit cu diferiți aminoalcooli în care atomul de azot aparține fie unei catene alifaticе, fie este inclus într-un heterociclu, s-au obținut anticolinergice cu proprietăți farmacologice deosebit de importante. Din această grupă fac parte homatropina, metabromura de homatropină, eucatropina, glicopirolat, ciclopentolat, mepenzolat, clidinium, etc.



D.C.I.	R	R'
Homatropine	-H	
Homatropine metabromide	-H	
Eucatropine hydrochloride	-H	
Mepenzolate bromide		
Oxyphencyclimine hydrochloride		
Glycopyrrolate bromide		
Cyclopentolate hydrochloride		
Oxibutinine hydrochloride		
Clidinium bromide		

III.2.1.1.9. BROMHIDRAT DE HOMATROPINĂ HOMATROPINE HYDROBROMIDE (DCI)



bromhidrat de α -fenil- α -hidroxi-acetil-oxi-8-metil-8-azabiclo[3.2.1.]octan

Descriere. *Bromhidratul de homatropină* este o pulbere cristalină, albă, p.t. $\sim 212^{\circ}\text{C}$ (se descompune parțial), sensibilă la lumină. Este foarte solubil în apă (1:6), solubil în alcool (1:40), puțin solubil în cloroform (1:420) și insolubil în eter. Soluțiile apoase sunt incompatibile cu substanțele cu caracter alcalin [33, 170, 173].

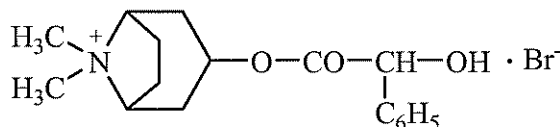
Proprietăți farmacologice. *Homatropina – bromhidrat* este un anticolinergic cu acțiune selectivă pe mușchii netezi ai ochiului. La administrare locală produce midriază, iar la doze mai mari cicloplegie. Deși acțiunea midriatică este mai slabă decât a atropinei, are avantajul că este mai puțin toxică [33]. Dilatarea pupilei se produce în decurs de 15-20 minute iar revenirea la normal se realizează după aproximativ 24 de ore; utilizarea unui miotic, ca de exemplu fizostigmina, face posibilă revenirea mai rapidă la normal a diametrului pupilei [33].

Indicații terapeutice. Sub formă de soluție oftalmică 1%, 2% sau 5% se indică în tratamentul uveitelor (irite, iridociclite, keratite) (acțiune midriatică); pentru măsurarea viciilor de refracție (acțiunea cicloplegică) [170, 172].

Produse farmaceutice:

❖ Isopto Homatropine: sol. oft. 2%, 5%.

III.2.1.1.10. BROMURA DE METILHOMATROPINĂ METHYLHOMATROPINE BROMIDE (DCI)



bromură de α -fenil- α -hidroxi-acetil-oxi-8,8-dimetil-8-azabiclo[3.2.1.]octan

Descriere. Pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust amar, p.t. $191-192^{\circ}\text{C}$, sensibilă la lumină. Este ușor solubilă în apă și alcool dar insolubilă în eter [33, 170, 173].

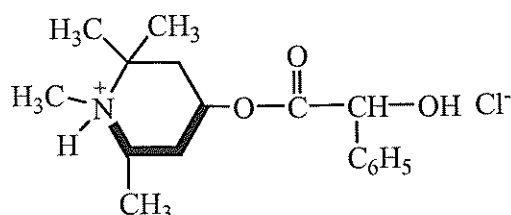
Proprietăți farmacologice. Anticolinergic cu acțiune similară atropinei. Datorită structurii de sare cuaternară de amoniu prezintă slabe efecte centrale și este un puternic ganglioplegic (de 4 ori mai activ decât atropina) [33].

Indicații terapeutice. Se indică în spasme ale musculaturii netede gastro-intestinale și ca medicație adjuvantă în hipersecreția gastrică (ulcer peptic) [33, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Novatropine;
- ❖ Mesopin.

III.2.1.1.11. CLORHIDRAT DE EUCATROPINĂ EUCATROPINE HYDROCHLORIDE (DCI)

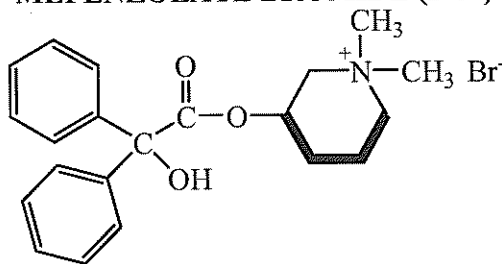


clorhidrat de 4-(α -fenil- α -hidroxi-acetil-oxi)-1,2,2,6-tetrametil-piperidină

Descriere. Pulbere amorfă, albă, fără miros, p.t. 113°C; foarte solubilă în apă, alcool, cloroform; practic insolubilă în eter [33, 170]. Soluția apoasă are caracter neutru.

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Clorhidratul de eucatropină este un anticolinergic utilizat pentru proprietăți midriatice, fără a afecta semnificativ acomodarea. Dilatarea pupilei se realizează după aproximativ 30 minute de la administrare iar revenirea la normal se produce în 2-3 ore. Se administrează local, sub formă de soluție 2%, în doză de 0,1 ml [33, 174].

III.2.1.1.12. BROMURĂ DE MEPENZOLAT MEPENZOLATE BROMIDE (DCI)



bromură de 3-(α, α -difenil- α -hidroxi-acetil-oxi)-1,1-dimetil-piperidiniu

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 228-229°C (desc.) [173].

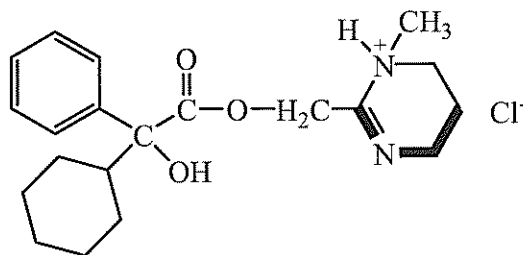
Proprietăți farmacologice. Mepenzolat este un anticolinergic cu acțiune asemănătoare atropinei dar mai puțin activ (aproximativ jumătate din activitatea atropinei) [33]. Are selectivitate pentru receptorii muscarinici localizați la nivelul musculaturii netede a colonului [33, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în strâni spastice ale colonului și ca medicație adjuvantă în ulcerul peptic. Se administrează oral în doză de 25 - 50 mg de 3-4 ori/zi [33, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Cantil: cp. 25 mg;
- ❖ Cantril.

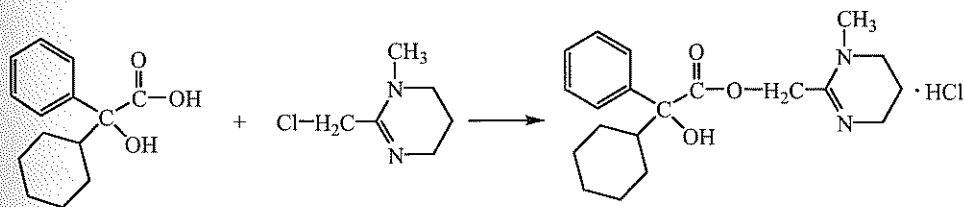
III.2.1.1.13. CLORHIDRAT DE OXIFENCICLIMINĂ OXYPHENCYCLIMINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 2-(α-fenil-α-ciclohexil-α-hidroxi-acetil-oxi-metil)-1,4,5,6,-
tetrahidro-1-metil-pirimidină

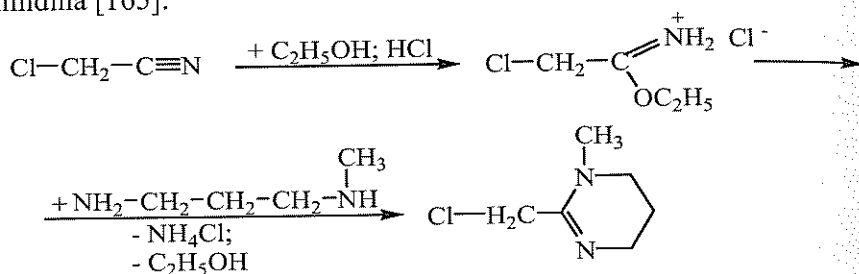
Descriere. Pulbere albă, cristalină, p.t. 230-232°C (cu descompunere), foarte solubilă în alcool, solubilă în apă (1,2 g/100 ml), insolubilă în eter [170, 173].

Sinteză. Oxifenciclimina a fost obținută în 1959 de către *J.A. Faust* și colab. prin condensarea acidului α-fenil-α-ciclohexil-hidroxiacetic cu 1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-clor-metil-pirimidina [165]:



Componenta *heterociclică* se obține plecând de la clor-acetonitril, care prin tratare cu acid clorhidric în alcool etilic absolut conduce la clorhidratul iminoeterului corespunzător, prin a cărei condensare cu N-metil-1,3-

propilendiamina se formează 1,4,5,6,-tetrahidro-1-metil-2-clor-metil-pirimidina [165]:



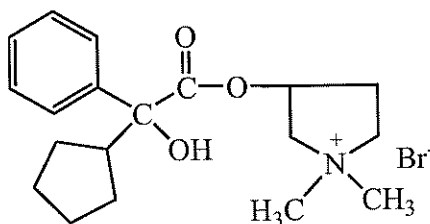
Proprietăți farmacologice. Este un anticolinergic periferic cu puternică acțiune antispastică și antisecretorie gastrică. La doze terapeutice efectul curarizant și ganglioplegic este redus [33]. Se absoarbe bine din tractul gastro-intestinal iar durata de acțiune este de peste 12 ore.

Indicații terapeutice. Se utilizează în tratamentul ulcerelor gastro-duodenale, colecistitelor, colitelor, spasmelor căilor urinare, etc. Se contraindică la pacienții cu hipertrofie de prostată și glaucom. Doza recomandată este de 15-30 mg/zi, administrată oral [170, 174].

Produse farmaceutice:

- ❖ Daricon;
- ❖ Vistrax.

III.2.1.1.14. BROMURĂ DE GLICOPIROLAT GLYCOPYRROLATE BROMIDE (DCI)



bromură de 3-(α -fenil- α -hidroxi- α -ciclopentil-acetil-oxi)-1,1-dimetil-pirolidiniu

Sinonim: AHR-504, Glycopyrronium bromide

Descriere. Pulbere cristalină, albă, fără miros, p.t. 193,2-194,5°C, solubilă în apă (1:4,2) și alcool (1:30); greu solubilă în cloroform (1:260) și practic insolubilă în eter (1:35000) [33, 170, 173].

Proprietăți farmacologice. Este un anticolinergic cu acțiune antispastică la nivel gastro-intestinal și genito-urinar; diminuează secreția gastrică, pancreatică, salivară și sudorală; are efecte centrale reduse întrucât

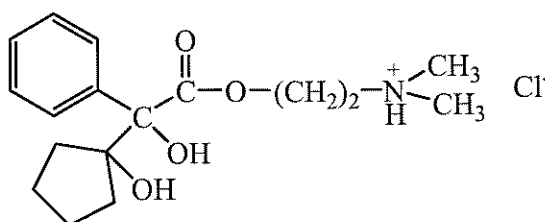
traversează slab bariera hemato-encefalică. Prezintă selectivitate mai mare pentru receptorii M_1 comparativ cu M_2 și M_3 , ceea ce explică incidența redusă a tahicardiei [33, 170]. La administrare parenterală blochează efectele stimulării vagale produse în timpul anesteziei și a intervențiilor chirurgicale.

Indicații terapeutice. Se utilizează ca adjuvant în tratamentul ulcerului peptic și a altor afecțiuni gastro-intestinale asociate cu hiperaciditate, hipermotilitate și spasm; hiperhidroză. Se administrează oral, în doză de 1-2 mg de 3 ori/zi [1170, 172].

Produse farmaceutice:

- ❖ Robinul: cp. 1 mg;
- ❖ Robinul forte: cp. 2 mg.

III.2.1.1.15. CLORHIDRAT DE CICLOPENTOLAT CYCLOPENTOLATE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de α -hidroxi- α -fenil- α -(1-hidroxi-ciclopentil)-acetil-oxi-etil-N,N-dimetil-amoniu

Descriere. Pulbere cristalină, albă, fără miros, p.t. 137-141°C, foarte solubilă în apă, solubilă în alcool, puțin solubilă în eter. Soluția apoasă 1% are pH 5-5,4 [170, 173].

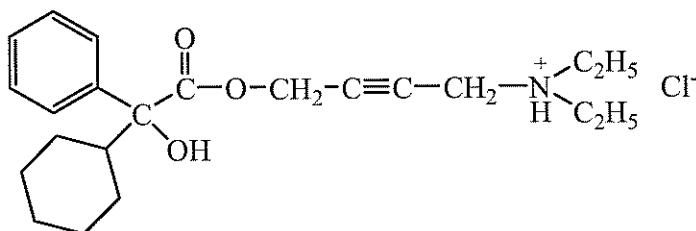
Proprietăți farmacologice. Ciclopentolat este un anticolinergic cu acțiune electivă asupra ochiului, producând midriază și cicloplegie. Are și acțiune antispastică, însă de 2 ori mai redusă decât a atropinei [3, 92, 170].

Indicații terapeutice. Se utilizează în primul rând pentru diagnosticul viciilor de refracție. Pentru acțiunea midriatică se indică în examenul fundului de ochi, operația de cataractă și tratamentul uveitelor (irite, iridociclite, keratite, coroidite). Prezintă avantajul acțiunii de scurtă durată, de aproximativ 24 de ore (midriaza – 24 ore, cicloplegia 6-24 ore) și a acțiunii neiritante la administrare repetată [27, 33]. Revenirea la starea normală poate fi grăbită prin administrarea de nitrat de pilocarpină, soluție oftalmică 1-2%, ce face posibilă revenirea în decurs de aproximativ 6 ore [33, 170]. Se utilizează sub formă de soluție oftalmică 0,5%, 1% sau 2%, 1 picătură, cu aproximativ 40-50 minute înainte de examinare [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Cyclogyl: sol. oft. 1%;
- ❖ Cyclopentol;
- ❖ Mydrilate.

III.2.1.1.16. CLORHIDRAT DE OXIBUTININ OXYBUTININE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de α -ciclohexil- α -hidroxi-fenil-acetil-oxi-butin-2-il-N,N-dietil-
amoniu

Sinonim: MJ-4309-1

Descriere. Pulbere cristalină albă, sau aproape albă, p.t. 129-130°C, foarte solubilă în apă și alcool, solubilă în acetonă, puțin solubilă în ciclohexan. Se conservă ferit de lumină [170, 173].

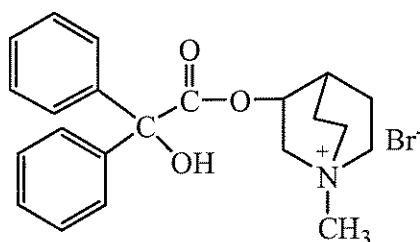
Proprietăți farmacologice. Oxibutinin este un anticolinergic cu acțiune predominantă asupra aparatului excretor urinar [27]. Prezintă și acțiune antispastică musculotropă [170]. La administrare orală, biodisponibilitatea este de 6% datorită metabolizării intense la primul pasaj hepatic, concentrația plasmatică maximă se atinge după 1 oră, iar $t_{1/2}$ este de 2-3 ore. Traversează bariera hemato-encefalică și trece în laptele matern [170, 172].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca antispastic în afecțiuni ale vezicii urinare: vezică urinară hiperreactivă, vezică urinară spastică neurogenă, enurezis nocturn, incontinență urinară. Se administrează oral, 5 mg de 2-3 ori/zi, maxim 20 mg/zi; pentru pacienții vârstnici doza se reduce la jumătate. La copii în vârstă de peste 5 ani se indică în tratamentul vezicii urinare spastice neurogene și a enurezisului nocturn, în doză de 2,5-3 mg de 2 ori/zi, maxim 15 mg/zi [36, 170, 174].

Produse farmaceutice:

- ❖ Oxybutinin: cp., sirop;
- ❖ Cystrin.

III.2.1.1.17. BROMURA DE CLIDINIU CLIDINIUM BROMIDE (DCI)

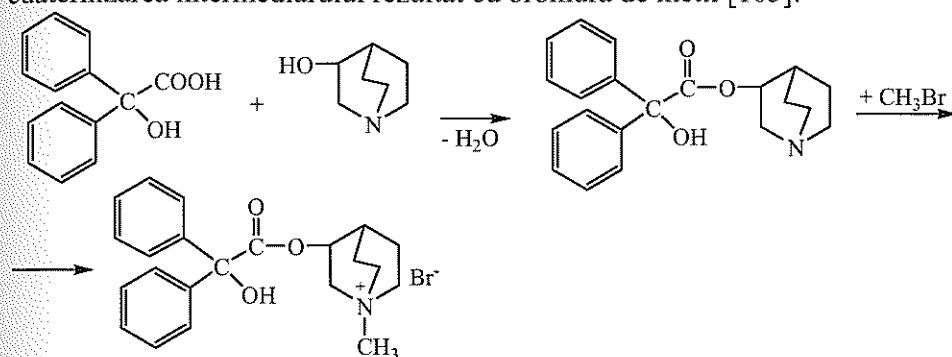


bromură de α -hidroxi- α,α -difenil-acetil-oxi-1-metil-3-chinuclidiniu

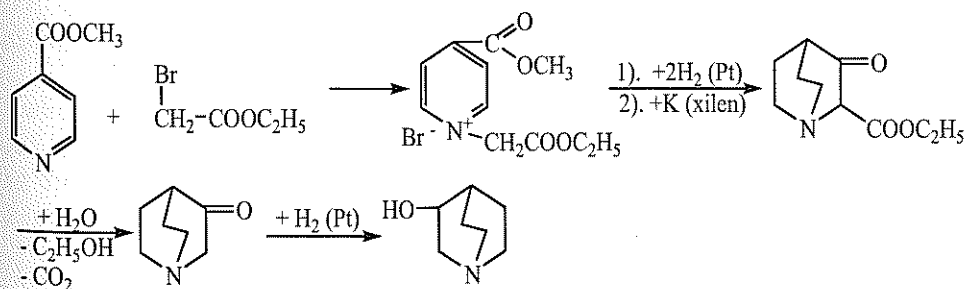
Sinonim: Ro-2-3773

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros sau cu miros slab caracteristic, optic inactivă, p.t. 240-241°C. Este solubilă în apă și alcool; aproape insolubilă în eter și benzen [33, 165, 170].

Sinteză. Bromura de clidiniu se obține prin reacția de esterificare a acidului difenil-glicolic (benzilic) cu 3-hidroxi-chinuclidina, urmată de cuaternizarea intermediarului rezultat cu bromură de metil [165]:



Componenta alcoolică, 3-hidroxi-chinuclidina, se obține plecând de la piridin-4-carboxilat de metil și brom-acetatul de etil, conform următoarei scheme de reacții [165]:



Proprietăți farmacologice. Este un anticolinergic utilizat pentru acțiunea antispastică la nivel gastro-intestinal. De regulă se indică în combinație cu un tranchilizant minor (ex. clordiazepoxid), fiind cunoscută implicarea anxietății în dezvoltarea afecțiunilor gastro-intestinale [33, 170].

Indicații terapeutice. Ulcer peptic, hiperclorhidrie, colon iritabil, ulcerativ sau spastic, stări anxioase cu manifestări gastro-intestinale, vezică urinară iritabilă, dismenoree, etc. [33, 37]. Se administrează oral, 2-4 cp./zi (eventual 6 cp./zi), la mese, la culcare sau la nevoie, cu puțin lichid [37].

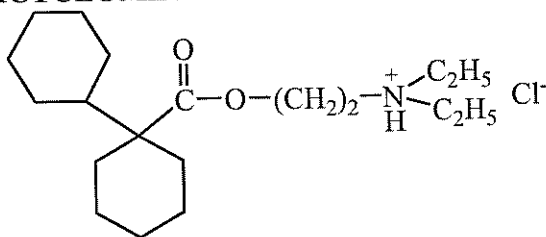
Contraindicații. Se contraindică la pacienții cu glaucom sau alte afecțiuni care pot fi agravate de acțiunea parasimpatolitică. La pacienții în vârstă diagnosticați cu hipertrofie de prostată există riscul de retenție urinară [33, 36].

Produse farmaceutice:

- ❖ Epirax: cp. (bromură de clidiniu 2,5 mg; clordiazepoxid 5 mg) (Epico, Egipt);
- ❖ Librax: cp. (bromură de clidiniu 2,5 mg; clordiazepoxid 5 mg) (Hoffmann la Roche).

Esteri bazici ai acidului formic

III.2.1.1.18. CLORHIDRAT DE DICICLOMINĂ
DICYCLOMINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de biciclohexil-formil-oxi-etil-N,N-dietil-amoniu

Sinonim: Dicycloverine hydrochloride

Descriere. Pulbere cristalină albă sau aproape albă, cu gust amar, p.t. 164-166°C; foarte ușor solubilă în alcool și cloroform, solubilă în apă. Soluția apoasă 1% are pH 5-5,5 [170, 173].

Proprietăți farmacologice. Este un anticolinergic cu acțiune similară atropinei, având afinitate mai mare pentru receptorii muscarinici M_1 și M_3 comparativ cu M_2 și M_4 . Spre deosebire de atropină, dicyclomina are și acțiune spasmolitică musculotropă, fiind de aproximativ 2 ori mai activă decât papaverina [170].

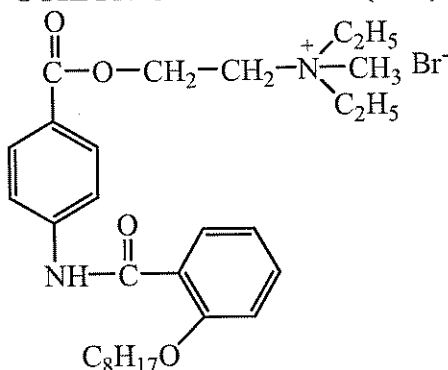
Indicații terapeutice. Se indică în spasme gastro-intestinale, dismenoree, pilorospasm, spasme ale căilor biliare, etc. [33]. Se administrează oral în doză de 10-20 mg de 3 ori/zi, maxim 160 mg/zi, repartizat în patru prize. În condițiile în care administrarea orală nu este posibilă se administrează parenteral, i.v., în doză de 20 mg de 4 ori/zi, timp de 1-2 zile [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Benty: cp. 10 mg, 20 mg;
- ❖ Bentytol;
- ❖ Merbentyl.

Esteri bazici ai acidului 4-amino- benzoic

**III.2.1.1.19. BROMURA DE OTILONIU
OTILONIUM BROMIDE (DCI)**



bromură de N,N-dietil-N-metil-2-[4-[2-(octiloxi)-benzoil-amino]-benzoil-oxi]-etil-amoniu

Sinonim: SP-63

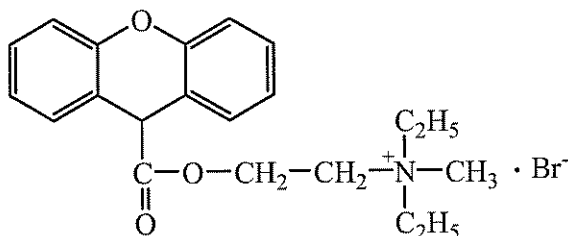
Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Bromura de otiloniu este un anticolinergic periferic cu afinitate mare pentru receptorii muscarinici M_3 . Se utilizează în principal ca spasmolitic având selectivitate mare pentru regiunea colonului. Se administrează oral în doză de 20-40 mg de 2-3 ori/zi [37, 40, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Spasmomem: cp. 40 mg (Berlin Chemie, Germania);
- ❖ Spasmocetyl.

Esteri bazici ai acidului xanten-9-carboxilic

**III.2.1.1.20. BROMURA DE METANTELINĂ
METHANTHELINE BROMIDE (DCI)**

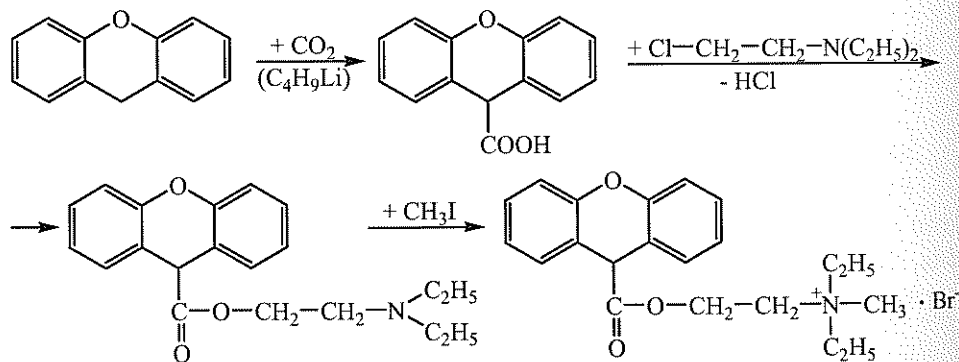


bromură de N,N-dietil-N-metil-N-[2-[(9H-xanten-9-il-carbonil)-oxi]-etil]-
amoniu

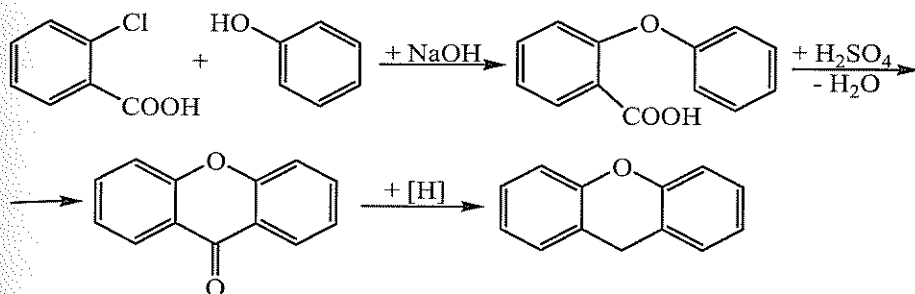
Sinonim: Dixamonum bromide, MTB-51, SC-2910

Descriere. Pulbere microcristalină, albă, higroscopică, incoloră, fără miros, cu gust amar, p.t. 175-177°C; foarte solubilă în apă, solubilă în etanol, cloroform, practic insolubilă în eter. Soluția apoasă de concentrație 1% are un pH în jur de 5, nu este stabilă și hidrolizează în câteva zile [170, 173].

Sintează. Se obține prin condensarea acidului xanten-9-carboxilic cu dietil-amino-cloretanul, reacție urmată de cuaternizarea intermediarului rezultat cu iodură de metil. Acidul xanten-9-carboxilic se obține prin tratarea xantenei cu dioxid de carbon, în prezență C_4H_9Li [165]:



Xantena, la rândul ei, se poate obține prin reacționarea acidului o-clor-benzoic cu fenol, în prezența NaOH, deshidratarea intramoleculară a intermediarului rezultat, în prezența H_2SO_4 și reducerea xantonei formate [165]:



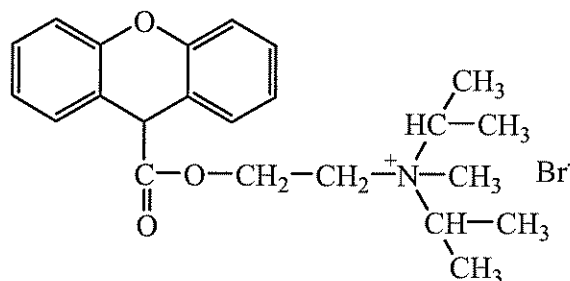
Proprietăți farmacologice. Este un anticolinergic neselectiv; la doze terapeutice blochează receptorii muscarinici iar la doze mari blochează și receptorii ganglionari. Are acțiune predominantă asupra tubului digestiv [33, 170, 174].

Indicații terapeutice. Se indică în gastrite, hipermotilitate intestinală, vezică urinară iritabilă, spasme colinergice, pancreatită, hiperhidroză și ulcer peptic [33]. Se administrează oral în doză de 200 mg - 400 mg/zi [33, 170].

Produse farmaceutice:

❖ Banthine.

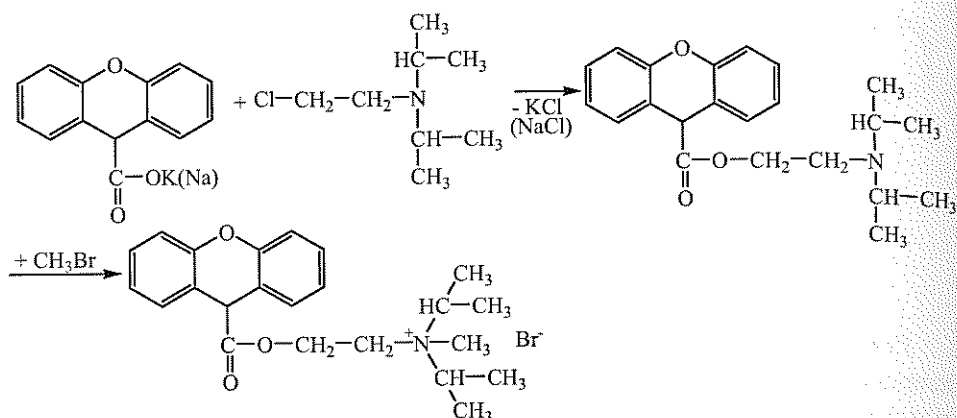
III.2.1.1.20. BROMURA DE PROPANTELINĂ PROPANTHELINI BROMIDUM (FR X, DCI)



bromură de N-metil-N-(1-metiletil)-N-[2-[(9H-xanten-9-il-carbonil)-oxi]-etil]-2-propil-amoniu

Descriere. Pulbere cristalină, albă, sau slab gălbuie, fără miros, cu gust amar, higroscopică, p.t. 156-162°C (cu descompunere). Este ușor solubilă în alcool, apă și cloroform, practic insolubilă în benzen și eter [169, 173].

Sinteză. Bromura de propantelină se obține prin condensarea sării de sodiu sau potasiu a acidului xanten-9-carboxilic cu N,N-diizopropil-amino-cloretan, reacție urmată de cuaternizarea intermediarului rezultat cu bromură de metil:



Proprietăți farmacologice. Este un anticolinergic neselectiv, de 2-5 ori mai activ decât metantelina. La doze terapeutice blochează receptorii muscarinici iar la doze mari blochează și receptorii ganglionari. Are acțiune predominantă asupra tubului digestiv, diminuează secrețiile și motilitatea [33, 170, 172].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca antispastic gastro-intestinal, ca medicație adjuvantă în ulcerul peptic și în tratamentul enurezisului nocturn.

Doza recomandată este de 15-30 mg de 2-4 ori/zi; în enurezis nocturn se administrează 15-45 mg, seara, la culcare [36, 174].

Produse farmaceutice:

❖ Propantelină: dj. 15 mg (Terapia, România).

III.2.2.2. Eteri bazici

Compușii cu structură de eter-bazic se utilizează în principal ca antiparkinsoniene și mai puțin ca anticolinergice periferice (spasmolitice sau midriatice) (ex. benztropina, difenhidramina, etc.) (*a se vedea medicația antiparkinsoniană*).

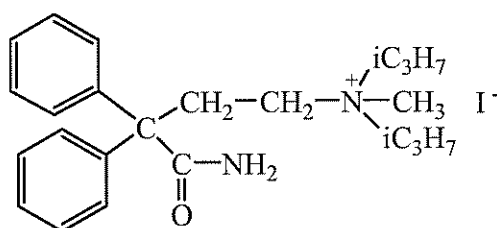
III.2.2.3. Aminoalcooli

Primele parasimpatolitice cu structură de aminoalcool au fost descoperite în perioada anilor '40, studiile realizate stabilind importanța lor în principal ca antiparkinsoniene (*a se vedea medicația antiparkinsoniană*).

III.2.2.4. Aminoamide (Amide bazice)

Anticolinergicele din această grupă păstrează o parte din caracteristicile aminoalcoolilor cu deosebirea că gruparea hidroxil a fost înlocuită cu gruparea amido. Totodată în structura amidelor bazice regăsim radicalii voluminoși prezenți și în alte grupe chimice de anticolinesterazice (ex. esteri bazici).

III.2.2.4.1. IODURA DE IZOPROPAMIDĂ ISOPROPAMIDE IODIDE (DCI)



iodură de 3-(carbamoil-3,3-difenil-propil)-diizopropil-metil-amoniu

Descriere. Pulbere cristalină, albă sau slab gălbuie, cu gust amar, p.t. 198-201°C, puțin solubilă în apă (1:50); foarte solubilă în alcool (1:10) și cloroform (1:5), practic insolubilă în eter [33, 170, 173].

Proprietăți farmacologice. A fost introdusă în terapeutică în 1957, ca anticolinergic cu efecte periferice similare atropinei. Cu toate că are structură de sare cuaternară de amoniu, la doze terapeutice, nu prezintă proprietăți ganglioplegice. Se caracterizează prin durată mare a efectelor antispastice și antisecretorii (aproximativ 12 ore) [33].

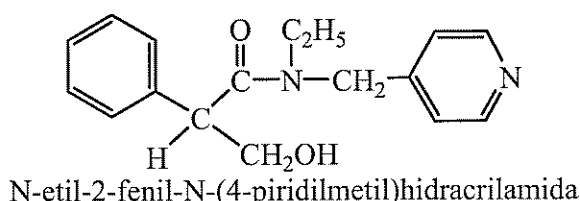
Indicații terapeutice. Se utilizează ca terapie adjuvantă în ulcerul peptic și alte afecțiuni gastro-intestinale asociate cu hipermotilitate și hiperaciditate, spasme ale tractului urinar [33, 170].

Reacții adverse. Uscăciunea gurii, midriază, retenție urinară; efecte adverse care o contraindică în glaucom, hipertrofia de prostată, etc. [33].

Produse farmaceutice:

- ❖ Darbid;
- ❖ Priamide.

III.2.2.4.2. TROPICAMIDA TROPICAMIDE (DCI)



Sinonim: Bistropamide, Ro-1-7683

Descriere. Pulbere cristalină, p.t. 96-97°C, foarte solubilă în alcool, cloroform și diclormetan; puțin solubilă în apă [170, 173].

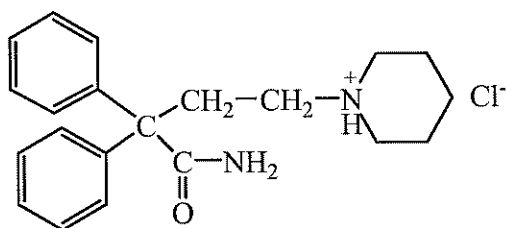
Proprietăți farmacologice. Tropicamida este un anticolinergic utilizat în oftalmologie, pentru acțiunea sa midriatică. Efectul maxim apare la 20 - 30 minute de la administrarea locală și durează aproximativ 20 minute; revenirea la normal se produce în decurs de 6 ore [27, 33, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în examenul fundului de ochi, tratamentul iritelor, iridociclitelor și keratitelor, sub formă de soluție oftalmică 0,5% sau 1%. Datorită duratei scurte de acțiune prezintă un risc mai scăzut de creștere a presiunii intraoculare. Cu toate acestea, se contraindică, ca și celelalte anticolinergice midriatice, la persoanele cu glaucom [33, 37].

Produse farmaceutice:

- ❖ Tropicamida: sol. oft. 0,5% (Biogalenica, România);
- ❖ Mydriacyl: sol. oft. 0,5%, 1% (Alcon, Belgia);
- ❖ Mydrum: sol. oft. 0,5% (Ankerpharm, Germania);
- ❖ Tropixal: sol. oft. 0,5% (Demo, Grecia);
- ❖ Tropacacyl: sol. oft. 0,5%, 1%.

III.2.2.4.3. CLORHIDRAT DE FENPIPRAMIDĂ FENPIPRAMIDE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de α,α -difenil-1-piperidinil-butiramidă

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Fenpipramida este un anticolinergic utilizat ca antispastic digestiv. Asocierea cu analgezice

(metamizol) și antispastice musculotrope (pitofenona) realizează o potențare a acțiunii [36]. Se administrează oral, în doză de 0,1–0,2 mg de 1-3 ori/zi; parenteral (i.v lent sau i.m. profund) 0,1-0,4 mg/zi sau rectal 0,1 mg de 1-3 ori/zi [36].

Produse farmaceutice:

- ❖ Piafen: cp. (metamizol 0,5 g, pitofenonă 0,005 g, fenpipramidă 0,1 mg); sol. inj. (metamizol 2 g, pitofenonă 0,01 g, fenpipramidă 0,1 mg); supoz. (metamizol 1 g, pitofenonă 0,01 g, fenpipramidă 0,1 mg (Sicomed, România).

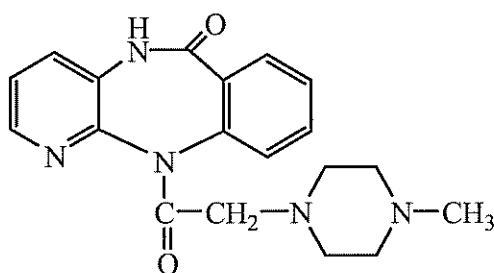
III.2.2.5. Compuși cu structuri diverse

Derivați de benzodiazepină

Anticolinergicele, derivați de benzodiazepină, sunt amine triciclice, apropiate structural cu imipramina (antidepresiv). Au o solubilitate scăzută, motiv pentru care traversează slab bariera hemato-encefalică și prin urmare nu prezintă efecte centrale. Uscăciunea mucoaselor (bucală) întâlnită frecvent în tratamentul cu alte anticolinergice antispastice, este mai redusă în cazul tratamentului cu benzodiazepine antispastice. Se utilizează ca hiposecretoare gastrice în ulcer gastro-duodenal, sindrom Zollinger-Ellison, sângerări gastrice de stres și profilaxia leziunilor gastro-duodenale induse de AINS.

III.2.2.5.1. PIRENZEPINA

PIRENZEPINE (DCI)



5,11-dihidro-11[(4-metil-1-piperazinil)-acetil]-6H-pirido-[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6-ona

Sinonim: LS-519

Descriere. Clorhidrat de pirenzepină – *Pirenzepine hydrochloride*: pulbere cristalină albă, foarte solubilă în apă, puțin solubilă în alcool absolut

și metanol; practic insolubilă în diclormetan și eter. Soluția apoasă 1% are pH-ul cuprins între 1,0 și 2,0 [167, 170, 173].

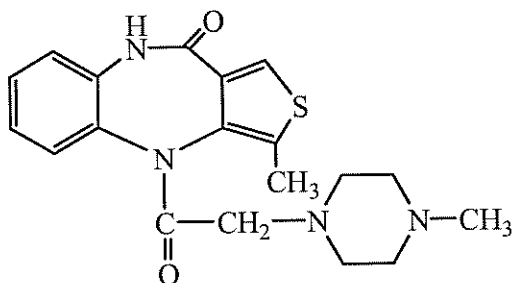
Proprietăți farmacologice. Pirenzepina este un anticolinergic antimuscarinic, cu acțiune hiposecretoare și citoprotectoare gastrică. La doze hiposecretoare gastrice nu influențează secreția glandelor salivare, motilitatea gastro-intestinală, funcțiile sistemului nervos central, cardiovascular și renal și mușchii netezi ai ochiului. Are afinitate mai mare pentru receptorii M_1 comparativ cu M_2 și M_3 . Absorbția digestivă este limitată (20-30%), $t_{1/2}$ este de cca. 11 ore iar efectul durează între 6-12 ore [17, 114, 170].

Indicații terapeutice. Se indică în ulcerul gastro-duodenal; curativ și ca tratament de întreținere. Se mai poate utiliza în bronșite obstructive cronice, acțiune datorată probabil blocării bronhoconstricției mediate vagal. Atât pentru efectele la nivel gastro-duodenal cât și bronhopulmonar se pare că receptorii M_1 joacă un rol extrem de important. Se administrează oral 50 mg de 2-3 ori/zi, timp de 4-6 săptămâni, maxim 3 luni, cu 30-60 minute înainte de masă. Se mai poate administra și în doză unică de 100 mg/zi, seara [36].

Produce farmaceutice:

- ❖ Pirehexal: cp. 25 mg, 50 mg (Hexal, Germania);
- ❖ Gastrozepin: cp. 25 mg;
- ❖ Gastrizin: cp. 25 mg.

III.2.2.5.2. TELENZEPINA TELENZEPINE (DCI)



4,9-dihidro-3-metil-4-[(4-metil-1-piperazinil)-acetil]-10H-tieno[3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-ona

Descriere. Cristale, p.t. 263-264°C [173].

Proprietăți farmacologice. Telenzepina este un analog al pirenzepinei, cu acțiune și afinitate pentru receptorii M_1 superioară acestora. Este de aproximativ 25 ori mai activă decât pirenzepina [170].

Indicații terapeutice. Se indică în ulcerul gastro-duodenal, curativ și ca tratament de întreținere. Se administrează oral în doză de 3-5 mg de 2-3 ori/zi [170].

III.2.3. ANTISPASTICE MUSCULOTROPE (MIOTROPE)

Antispasticele din această grupă relaxează musculatura netedă, în special atunci când este contractată spastic, acționând direct asupra fibrei musculare.

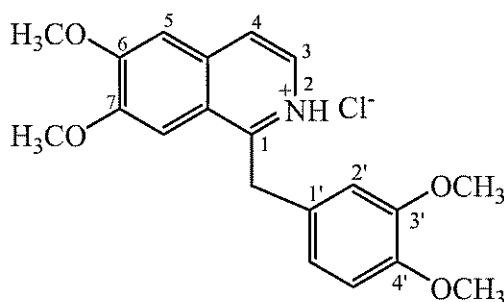
Este cunoscut faptul că musculatura netedă prezintă o dublă inervație: parasimpatică (stimulatoare) și simpatică (inhibitoare) [27].

După **origine** antispasticele musculotrope se clasifică în:

- ✓ *Naturale*: papaverina;
- ✓ *De sinteză*: mebeverina, drotaverina, pitofenona, etc.

Antispastice musculotrope naturale

III.2.3.1. CLORHIDRAT DE PAPAVERINĂ PAPAVERINI HYDROCHLORIDUM (FR X, DCI)



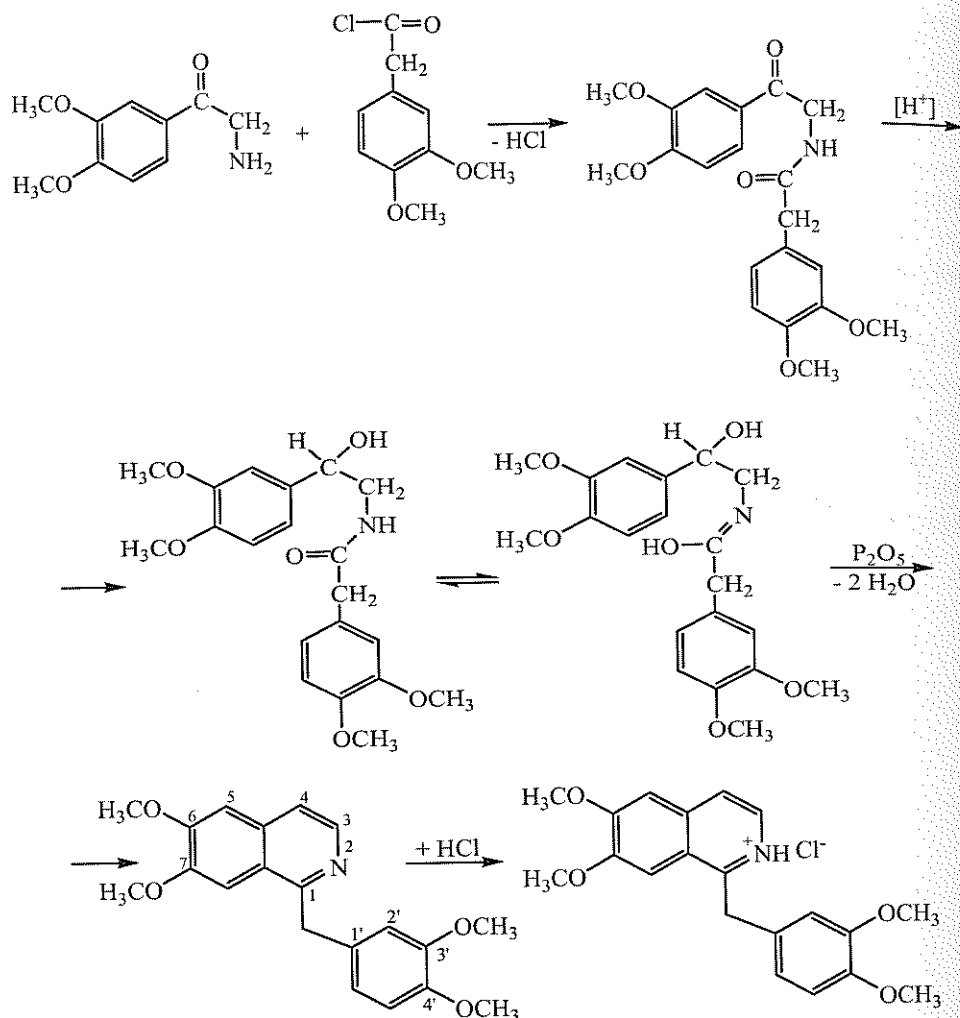
clorhidrat de 1-(3',4'-dimetoxibenzil)-6,7-dimetoxiizochinolină

Descriere. Cristale sau pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust slab amar și arzător; p.t. 220°C (cu descompunere). Foarte solubil în cloroform (1:10), solubil în apă (1:40) și alcool (1:120) și practic insolubil în eter [169]. Soluția apoasă are pH acid (durere la administrare parenterală). Este incompatibil cu iodul, iodurile, bromurile, substanțele cu reacție alcalină. Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la *Separanda*. FR X prevede doze maxime: 200 mg pentru o dată și 600 mg pentru 24 ore [169].

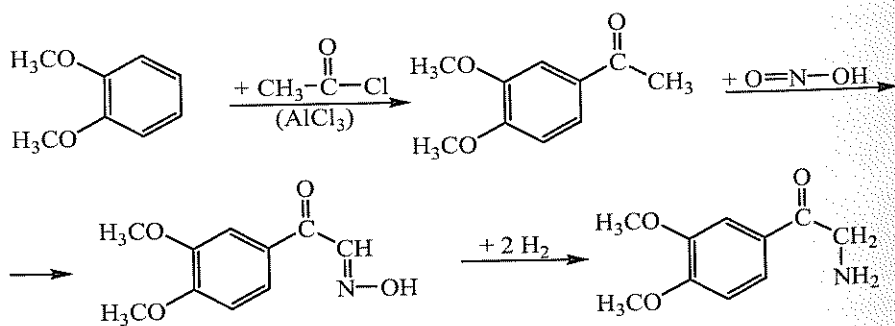
Papaverina a fost izolată din opiu de către *E. Merk* în 1848.

Sinteza papaverinei a fost efectuată de mai mulți cercetători, dintre care amintim *A. Pictet*, *E. Spath*, *C. Mannich*.

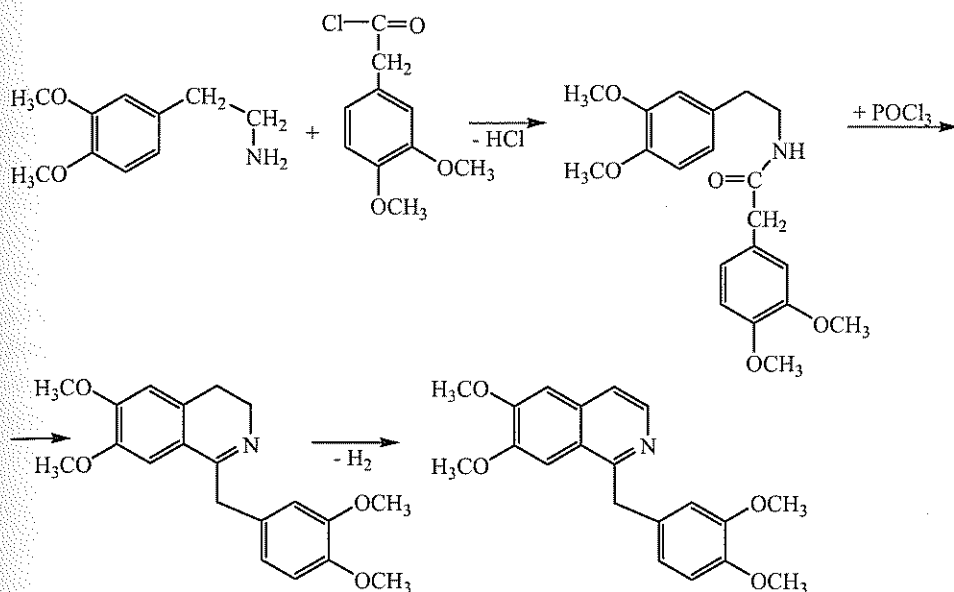
❖ *Pictet a obținut* papaverina pornind de la ω-amino-acetoveratronă, care se acilează cu clorura acidului homoveratric; prin reducerea amidocetonei rezultate, cu amalgam de sodiu se obține alcoolul corespunzător. Printr-o reacție de deshidratare, în prezența P₂O₅, se închide nucleul de izochinolină, rezultând papaverina [165]:



ω-amino-acetoveratrone se obține prin acetilarea veratrolului cu clorură de acetil în prezența AlCl_3 anhidră, nitrozarea intermediarului rezultat și reducerea oxo-oximei corespunzătoare [165]:

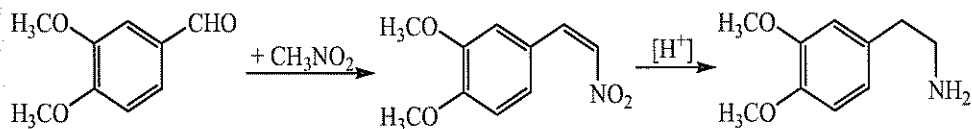


Într-o altă variantă de **sinteză**, *A. Pictet*, pornește de la homoveratrilamina, care prin acetilare cu clorura acidului homoveratric, urmată de o reacție de deshidratare în prezența POCl_3 , conduce la 3,4-dihidropapaverina. Prin dehidrogenarea acestui intermediar în prezența azbestului platinat la 200°C , se obține papaverina [165]:

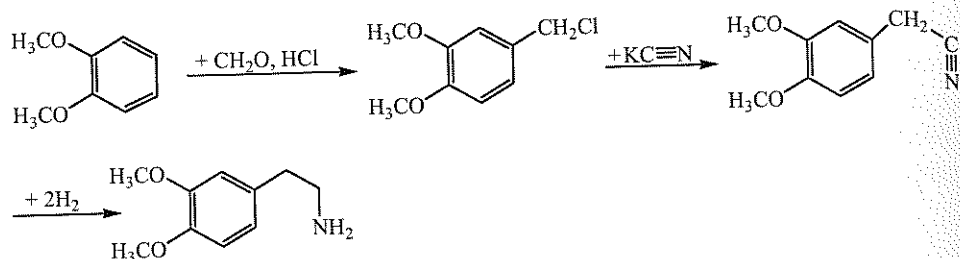


La rândul ei *homoveratrilamina* se poate obține plecând fie de la aldehida veratrică, fie de la veratrol [165].

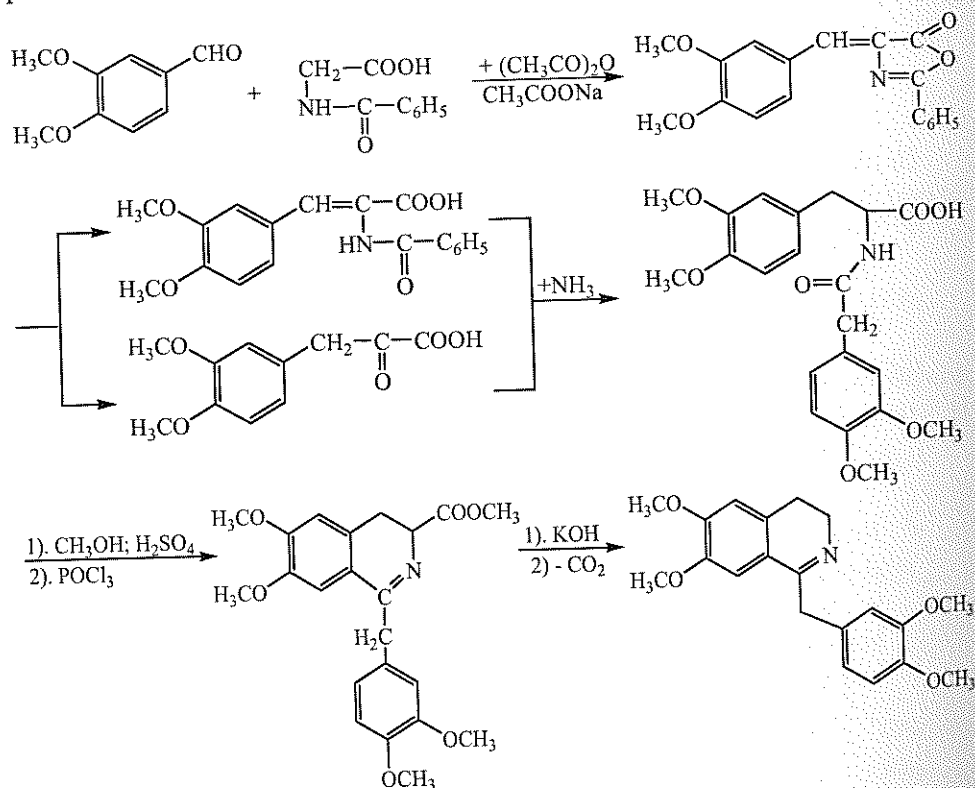
- ✓ *Aldehida veratrică* prin condensare cu nitrometan, formează 3,4-dimetoxi- α -nitrostirenul, care prin reducere conduce la homoveratrilamina:

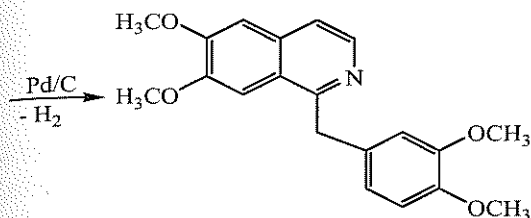


- ✓ *Veratrolul* printr-o reacție de clormetilare (în prezența formaldehidei și a acidului clorhidric) conduce la clorura de 3,4-dimetoxibenzil, care la tratare cu cianură de potasiu formează nitrilul acidului homoveratric. Prin hidrogenarea acestuia din urmă rezultă homoveratrilamina:



❖ În 1950 *H. Wahl* a obținut papaverina printr-o metodă ce a permis transpunerea sintezei la scară industrială. Se pornește de la aldehida veratrică și acid hipuric, care printr-o reacție de condensare în prezența anhidridei acetice și a acetatului de sodiu, se formează o azlactonă, prin a cărei hidroliză se obține acid veratrilidenhipuric și acid 3,4-dimetoxi-fenilpiruvic. La tratare cu amoniac în soluție apoasă, la 100°C, ambii produși conduc la acid α -(3,4-dimetoxifenilacetamido)- β -(3,4-dimetoxifenil)-propionic, care se esterifică cu alcool metilic, se ciclizează în prezența oxiclururii de fosfor, se hidrolizează și se decarboxilează prin încălzire la 140°C în tetralină, ajungându-se la 3,4-dihidropapaverină. Prin încălzirea acestui intermediar, în prezența cărbunelui paladat se obține papaverina [165]:





Proprietăți farmacologice. Papaverina interferează cu mecanismul contracției musculare, inhibând fosfodiesteraza (PDE) din celulele musculare, enzimă responsabilă de degradarea AMPc. Ca urmare crește concentrația AMPc intramiocitar, care declanșează mecanismele de relaxare musculară. Inhibarea PDE este neselectivă, papaverina acționând atât asupra PDE IV (prezentă la nivelul mușchilor netezi gastro-intestinali, urinari, bronhiolari) cât și asupra PDE III (prezentă în mușchii netezi vasculari și mușchiul cardiac) și PDE V (prezentă în mușchii netezi ai arterelor cerebrale), ceea ce explică efectele cardiovasculare și cerebrale ale acesteia [27, 33]. Papaverina are acțiune relaxantă și antispastică, la nivelul mușchilor netezi cavitari (tub digestiv, căi urinare, vezică biliară), acțiune vasodilatatoare moderată (vase cerebrale, coronare) și acțiune bronhodilatatoare. La nivel cardiac deprimă conducerea atrio-ventriculară, prelungește perioada refractară a miocardului, scade excitabilitatea [27, 35, 134].

Indicații terapeutice. Colici biliare, renale, gastrice, intestinale, dismenoree; tratamentul de fond al astmului bronșic (asociat cu alte bronhodilatatoare), al cardiopatiei ischemice (cu sau fără aritmii, asociat cu alte coronarodilatatoare), al aterosclerozei cerebrale. Se mai indică în criza de hipertensiune arterială (injectabil) și ca vasodilatator [27, 36, 134].

Mod de administrare. Adulți, oral 100 mg de 2-3 ori/zi; s.c. sau i.m. 40-80 mg la 6 ore; i.v. (în urgențe) 40 mg diluate în glucoză 5%, administrată în 5-10 minute. Copii, 6 mg/kg/zi sau 200 mg/m²/zi divizat în 3-4 prize. În combinații se poate administra și sub formă de supozitoare, 1-3 supoz/zi [36].

Produse farmaceutice:

- ❖ Papaverină: cp. 100 mg, sol. inj. 40 mg/ml (Sicomed, România);
- ❖ Papaverină: cp. 50 mg, 100 mg (Arena, România);
- ❖ Papaverină: cp. 200 mg (Farmacon, România);
- ❖ Papaverină: cp. 100 mg (Ozone, Anglia);
- ❖ Papaverină: cp. 100 mg (Laropharm, LaborMed Pharma; România);
- ❖ Lizadon: cp. (papaverină 40 mg, atropină 0,4 mg, fenobarbital 30 mg, aminofenazonă 150 mg); supoz. (papaverină 30 mg, atropină 0,3 mg, fenobarbital 20 mg) (Sicomed, România);
- ❖ Lizadon P: cps. (papaverină 60 mg, atropină 0,4 mg, fenobarbital 30 mg, propifenazonă 150 mg (Sicomed, România).

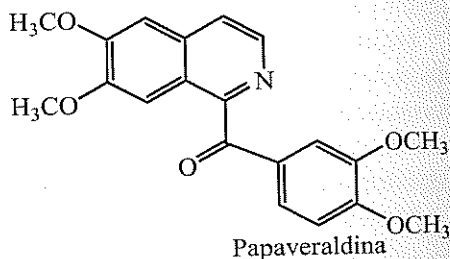
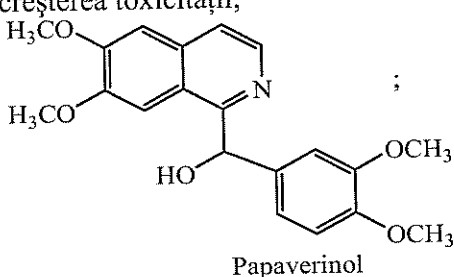
Antispastice musculotrope de sinteză

Relații structură chimică – acțiune farmacologică

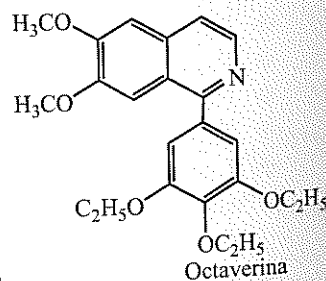
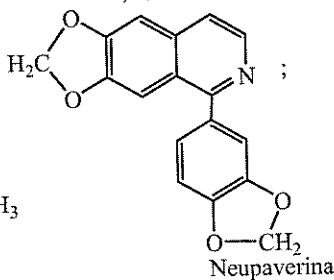
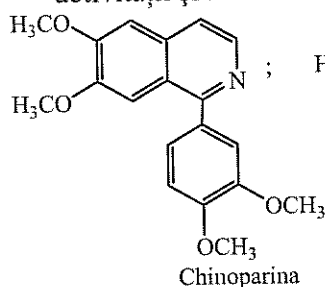
În ciuda profilului farmacologic, papaverina are o utilizare terapeutică limitată. Fiind o bază slabă, sărurile cu acizii minerali sunt ușor hidrolizabile, formând soluții cu reacție acidă. Din acest motiv la administrare parenterală, precipită papaverina bază, care este greu resorbabilă, administrarea devenind dureroasă. Atât pentru înlăturarea acestor inconveniente cât și pentru îmbunătățirea acțiunii farmacologice s-au întreprins numeroase studii în vederea obținerii de noi compuși [33, 58, 165].

Plecându-se de la structura papaverinei, prin modificări chimice simple ce au vizat grupele eterice, nucleul benzilic și chiar mai profunde - nucleul izochinolinic, au fost obținuți numeroși derivați, al cărui studiu a permis stabilirea de relații între structura chimică și acțiunea farmacologică.

- ✓ Înlocuirea grupelor metoxil din structura papaverinei cu grupări etoxil, crește activitatea spasmolitică și reduce toxicitatea (ex. etaverina);
- ✓ Introducerea unei funcții hidroxil la gruparea metilenică ce leagă nucleul benzenic de cel izochinolinic (ex. papaverinol) sau înlocuirea grupei metilenice cu o grupă carbonilică (ex. papaveraldina) conduce la creșterea toxicității;



- ✓ Prezența radicalului benzil nu este indispensabil pentru acțiunea spasmolitică. Înlocuirea sa cu un radical fenil disubstituit cu grupe metoxil (ex. chinoparina), metilendioxi (ex. neupaverina) sau cu un radical trisubstituit cu grupe etoxil (ex. octaverina) conduce la creșterea activității și reducerea toxicității;



- ✓ Înlocuirea radicalului benzil cu beta-piridil sau beta-picolil determină creșterea activității spasmolitice (compușii obținuți sunt de aproximativ 20 de ori mai activi), dar, din păcate și creșterea toxicității;
- ✓ Cele mai favorabile poziții pentru substituția nucleului izochinolinic sunt pozițiile 1, 6 și 7;
- ✓ Nucleul izochinolinic nu este absolut indispensabil pentru acțiunea spasmolitică. Prin deschiderea ciclului tetrahydroizochinolinic se obține bis-(dimetoxifenil-etil)-amina, care mai păstrează slabe proprietăți spasmolitice.

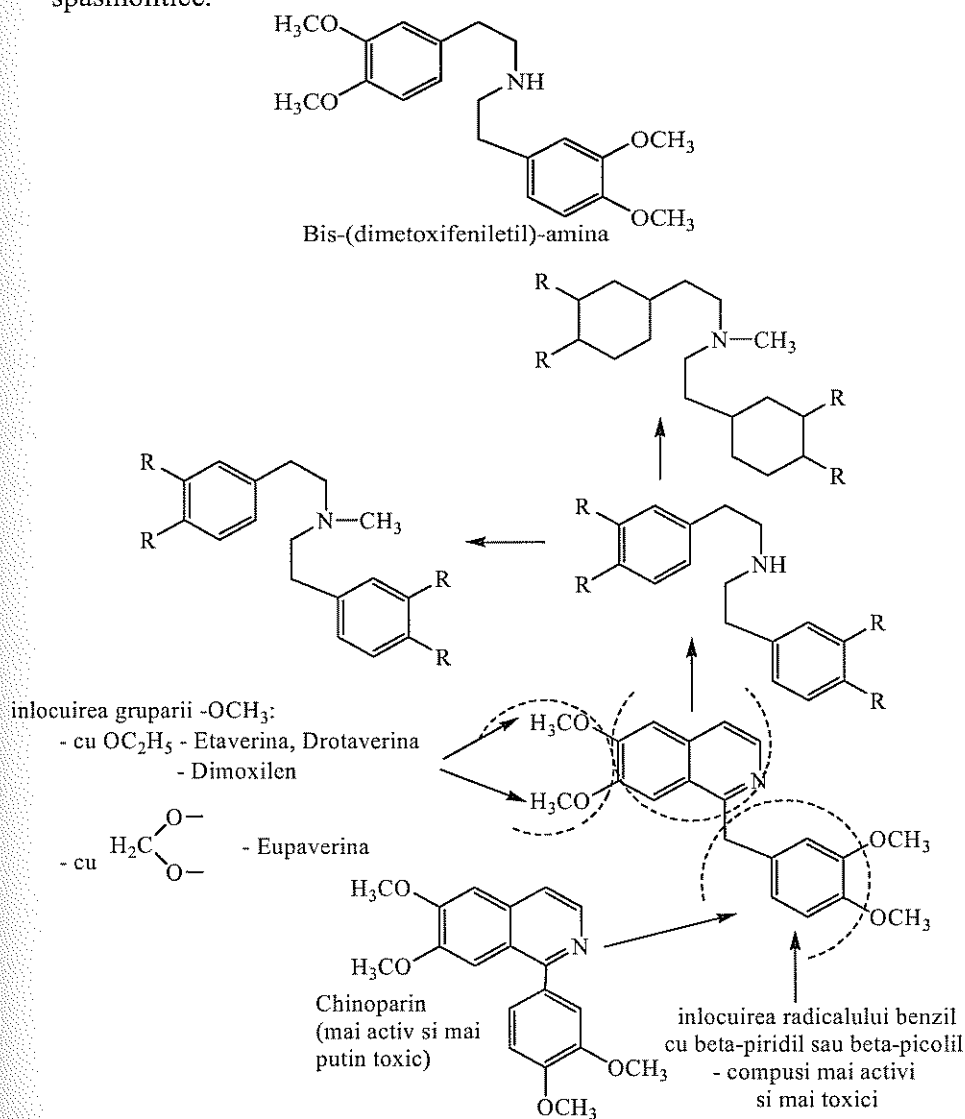
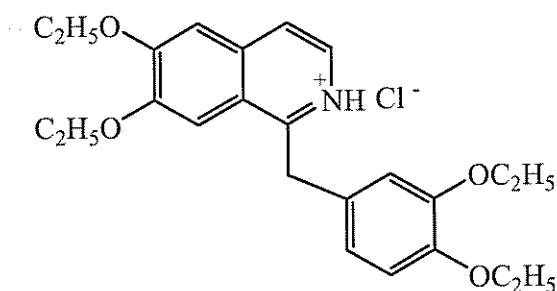


Figura 1. Relații structură chimică – activitate farmacologică în seria antispasmodice musculotrope de sinteză

III.2.3.2. CLORHIDRAT DE ETAVERINĂ ETAVERINE HYDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 6,7-dietoxi-[1-(3',4'-dietoxibenzil)- izochinolină

Descriere. Pulbere cristalină, galbenă, p.t. 188°C (cu descompunere), solubilă în apă (1:50), foarte solubilă în cloroform. Soluția apoasă 1% are reacție acidă (pH 3,6) [173].

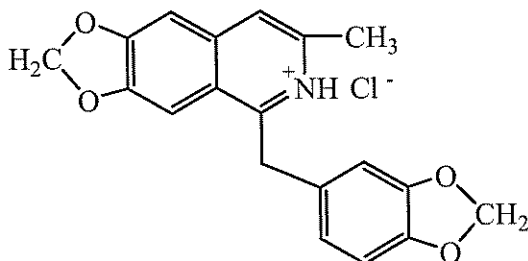
Proprietăți farmacologice. Etaverina - analogul tetraetoxilat al papaverinei, este de 3-4 ori mai activă și mai puțin toxică decât aceasta [165].

Indicații terapeutice. Se indică în colici biliare și renale, stări spastice intestinale, angină pectorală, astm bronșic, ulcer gastric și duodenal [165,172, 174]. S-a dovedit a fi eficientă și în afecțiuni cardiovasculare ca antiaritmie [170]. Se administrează oral, în doză de 100 mg de 3 ori/zi [170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Ethavex: cp. 100 mg;
- ❖ Ethatab: cp. 100 mg.

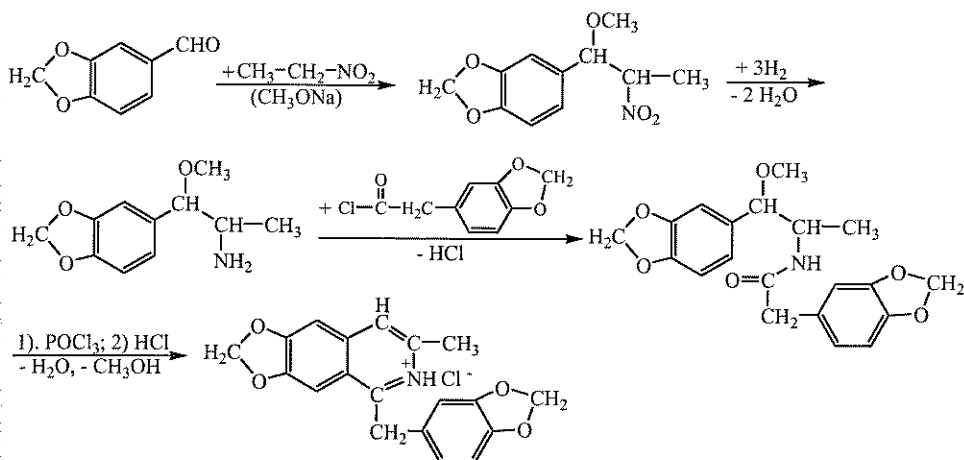
III.2.3.3. CLORHIDRAT DE EUPAVERINĂ EUPAVERINE HYDROCHLORIDE (DCI)



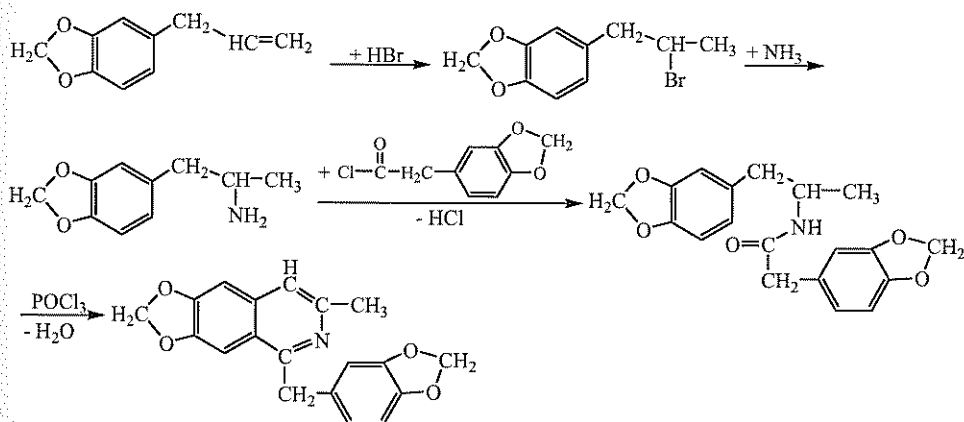
clorhidrat de 3-metil-6,7-metilendioxi-[1-(3',4'-metilendioxi-benzil)- izochinolină

Sinonim: Moxaverina, Sintaverina.

Sinteză. Eupaverina se obține utilizând ca materie primă piperonalul, care într-o primă etapă se condensează cu nitroetan în prezența metoxidului de sodiu. Intermediarul rezultat se reduce la amina corespunzătoare, care, în continuare, se acilează cu clorura acidului homopiperonilic. Prin ciclizarea derivatului acil în prezența oxichelurii de fosfor se formează eupaverina bază care la tratare cu acid clorhidric trece în clorhidratul corespunzător [165]:



O variantă a acestei metode pornește de la safrol, care prin tratare cu acid bromhidric, urmată de aminare conduce la safrilamina. Prin acilarea intermediarului rezultat cu clorura acidului homopiperonilic, reacție urmată de ciclizare în prezența oxichelurii de fosfor se obține eupaverina [165]:



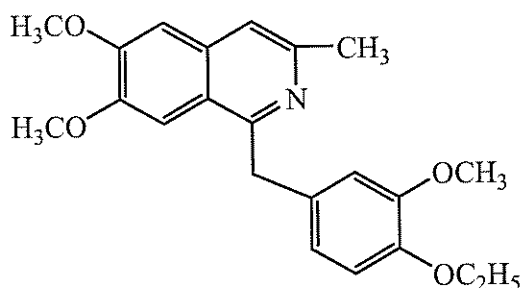
Descriere. Pulbere cristalină, albă sau slab gălbuie, p.t. 208-210°C, solubilă în apă la cald, puțin solubilă în apă la rece, foarte solubilă în alcool [165, 173].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Eupaverina este de 2-3 ori mai activă decât papaverina și mai puțin toxică. Se indică în spasme vasculare de origine embolică și în afecțiuni spastice gastro-intestinale. Se administrează oral în doză de 300 mg de 3 ori/zi [170, 172].

Produse farmaceutice:

- ❖ Certonal;
- ❖ Kollateral.

III.2.3.4. DIOXILINA DIOXILINE (DCI)

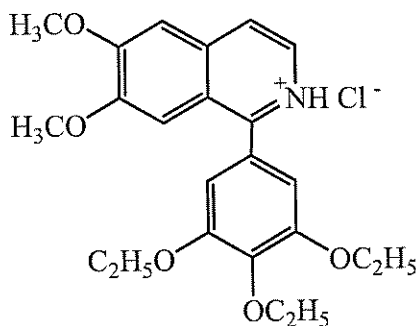


3-metil-6,7-dimetoxi-1-[(3-metoxi-4-etoxi)-benzil] – izochinolina

Descriere. În terapeutică se folosește sub formă de *sulfat* sau *fosfat*, săruri cristaline, solubile în apă [172].

Proprietăți farmacologice/Indicații terapeutice. Are acțiune spasmolitică similară papaverinei; este mai puțin toxică. Se indică în afecțiuni vasculare spastice periferice, angină pectorală, embolii pulmonare și periferice. Se administrează oral în doză de 200-300 mg/zi, repartizată în 3-4 prize [165, 172].

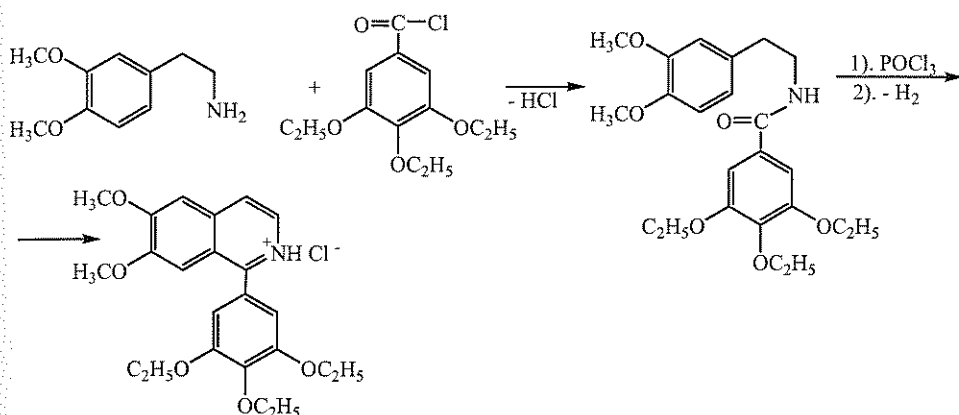
III.2.3.5. CLORHIDRAT DE OCTAVERINĂ OCTAVERINE HIDROCHLORIDE (DCI)



clorhidrat de 6,7-dimetoxi-1-(3',4',5'-trietoxifenil)-izochinolina

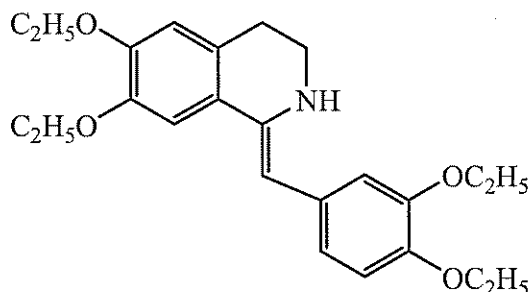
Descriere. Pulbere cristalină, albă, p.t. 199°C, puțin solubilă în apă (1:500); soluția apoasă are caracter acid [170].

Sinteză. Octaverina se obține printr-o metodă asemănătoare cu cea pentru obținerea papaverinei, plecându-se de la 3,4-dimetoxi-feniletil-amina și clorura acidului 3,4,5-trietoxi-benzoic [165]:



Proprietăți farmacologice. Octaverina are însușiri spasmolitice asemănătoare papaverinei, dar este mai puțin toxică.

III.2.3.6. DROTAVERINA DROTAVERINE (DCI)



1-(3',4'-dietoxi-benziliden)-6,7-dietoxi-1,2,3,4-tetrahidroizochinolina

Descriere. Pulbere cristalină slab gălbuie, p.t. 197-200°C [173].

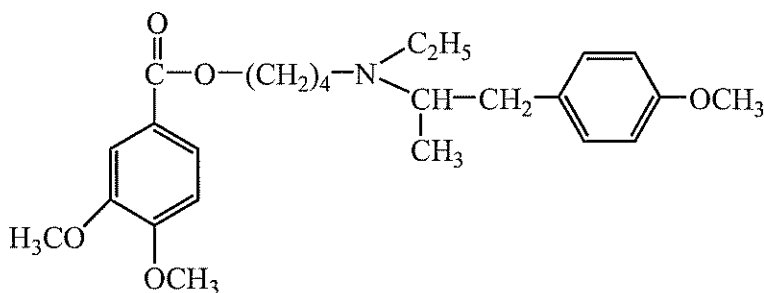
Proprietăți farmacologice. Drotaverina este un antispastic de 2-5 ori mai activ decât papaverina. Față de papaverină prezintă avantajul unei selectivități crescute pentru PDE IV, prezentă în musculatura netedă gastro-intestinală, urinară, uterină și renală. La doze terapeutice nu inhibă semnificativ PDE III și V, ceea ce face ca efectele cardiovasculare să fie mai reduse [27].

Indicații terapeutice. Se utilizează ca antispastic în litiaza biliară, colecistită, colangită, litiază renală, pielită, cistită; adjuvant în ulcer gastric și duodenal, gastrită, enterită, colită, colon iritabil, pancreatită; dismenoree, anexită. Se administrează, adulți, 40-80 mg de 3 ori/zi, oral sau parenteral (s.c., i.m., i.v.); copii, 1-6 ani 40-120 mg/zi, repartizat în 2-3 prize; copii peste 6 ani, 80-200 mg/zi, repartizat în 2-5 prize [36, 172].

Produse farmaceutice:

- ❖ No-Spa: cp. 40 mg, sol. inj. 20 mg/ml (Chinoin, Ungaria);
- ❖ No-Spa forte: cp. 80 mg (Chinoin, Ungaria).

III.2.3.7. CLORHIDRAT DE MEBEVERINĂ MEBEVERINE HYDROCHLORIDE (DCI)



3,4-dimetoxi-benzoat de 4-[N-etil-[N-1-(4-metoxifenil)-propan-2-il]-amino-butil

Sinonim: CSAG – 144

Descriere. Pulbere cristalină, foarte solubilă în apă, solubilă în alcool și practic insolubilă în eter. Soluția apoasă 2% are pH-ul cuprins între 4,5 și 6,5 [170, 173].

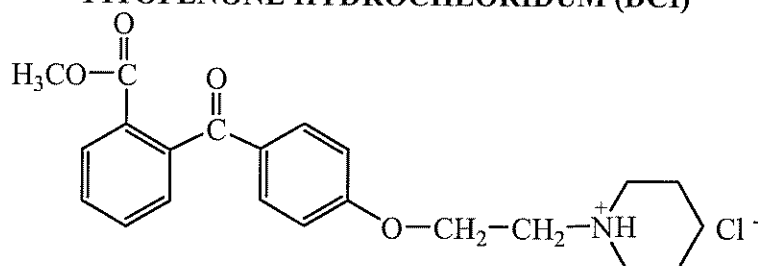
Proprietăți farmacologice. Este un antispastic cu acțiune directă asupra musculaturii netede gastro-intestinale. Se utilizează ca antispastic, în special în sindromul colonului iritabil. Se administrează oral, 100 mg de 3-4 ori pe zi, înainte de mese [36, 107, 170].

Produse farmaceutice:

- ❖ Colospasmin: cp. 100 mg (Epico, Egipt);
- ❖ Duspatalin: cps., elib. prel. 200 mg (Solvay, Olanda).

Spasmolitice musculotrope cu structuri diverse

III.2.3.8. CLORHIDRAT DE PITOFENONĂ
PITOFENONE HYDROCHLORIDUM (DCI)



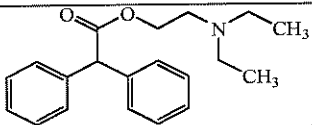
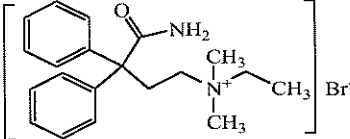
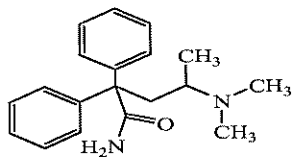
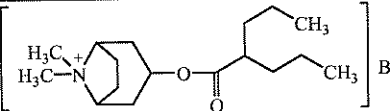
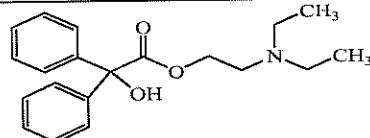
clorhidrat de 2-[4-[2(1-piperidininl)-etoxi]-benzoil]-benzoat de metil

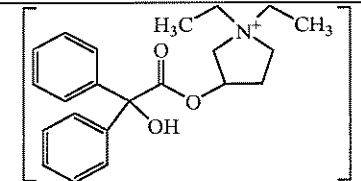
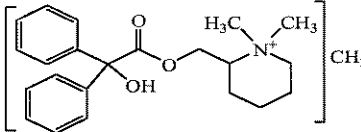
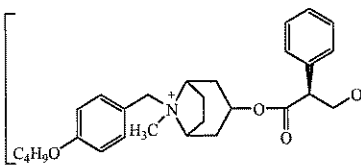
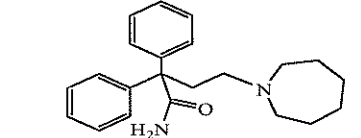
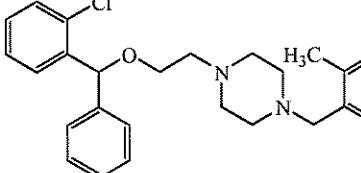
Pitofenona este un spasmolitic musculotrop. Se utilizează în combinație cu fenpipramida și metamizolul în stări spastice, în doză de 100 mg de 3 ori/zi, oral, parenteral (i.m., i.v.) sau rectal [170].

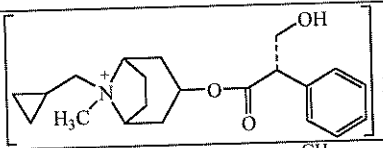
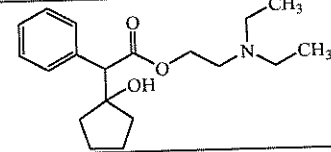
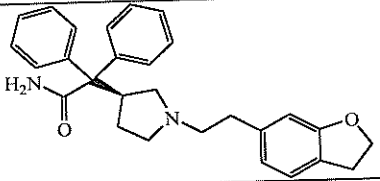
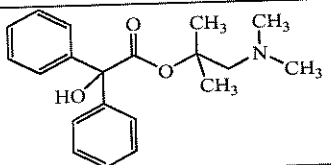
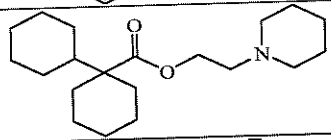
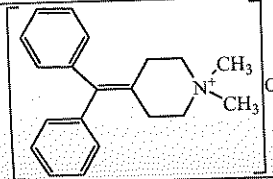
Produse farmaceutice:

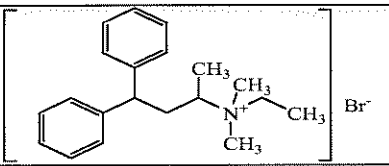
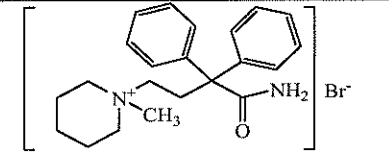
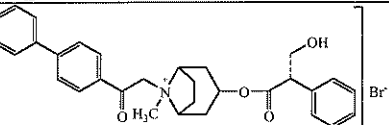
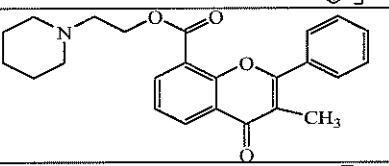
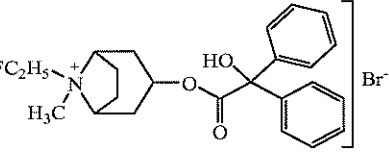
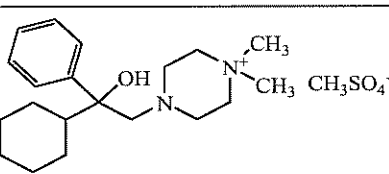
- ❖ Piafen: cp. (metamizol 0,5 g, pitofenonă 0,005 g, fenpipramidă 0,1 mg); sol. inj. (metamizol 2 g, pitofenonă 0,01 g, fenpipramidă 0,1 mg); supoz. (metamizol 1 g, pitofenonă 0,01 g, fenpipramidă 0,1 mg (Sicomed, România).

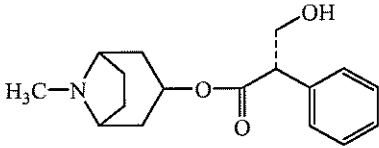
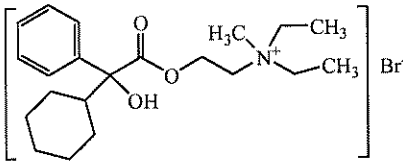
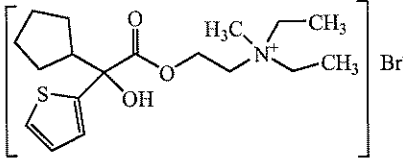
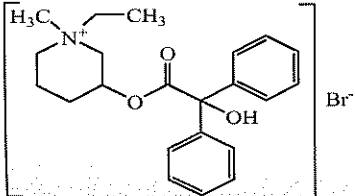
Tabel VIII. Anticolinergice periferice antimuscarinice [24, 33, 58, 170, 172, 173, 174].

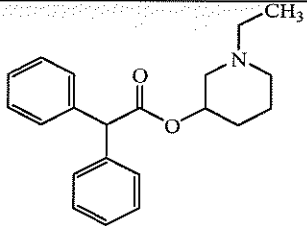
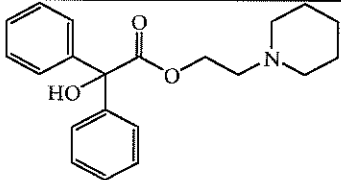
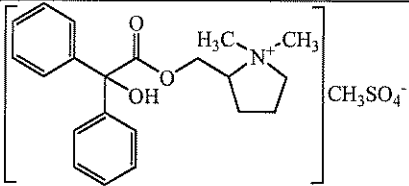
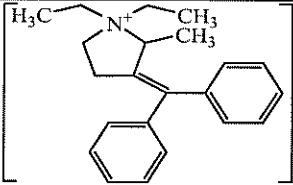
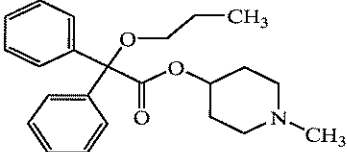
DCI/Sinonim	Structură chimică	Denumire chimică	Proprietăți fizico-chimice	Acțiune/Indicații	Produse farmaceutice
Adiphenine (clorhidrat) / Diphacil		difenilacetat de dietilamino-etil	cristale, p.t. 113-114°C; foarte solubile în apă, puțin solubile în alcool și eter	Anticolinergic / antispastic	Transetine
Ambutonium bromide		bromură de 3-(carbamoil-3,3-difenil-propil)-etil-dimetilamoniu	cristale, p.t. 228-229°C	Anticolinergic / antispastic	Praxiten SP (în combinație cu Oxazepam)
Aminopentamide (clorhidrat, sulfat) / Dimevamide, BL-139		4-dimetilamino-2,2-difenil-valeramida	baza (amestec racemic): cristale, p.t. 183-184°C, insolubile în apă; clorhidrat: cristale, p.t. 190-191°C; sulfat: cristale, p.t. 178-181°C; solubile în apă și alcool	Anticolinergic / antispastic	Kantrexil
Anisotropine methylbromide / Octatropine methylbromide		bromură de 8-metil-3-(2-propil-pentanoiloxi)-tropinium	cristale, p.t. 329°C	Anticolinergic / antispastic; ulcer peptic (50 mg de 3 ori/zi), spasme viscerale (10 mg de 3-4 ori/zi, oral)	Valpin Vapinax Vapin
Benactyzine (clorhidrat, metabromură) / AY-5406-1 (clorhidrat)		difenilglicolat de dietil-amino-etil	baza: cristale, p.t. 51°C; clorhidrat: cristale, p.t. 177-178°C, solubile în apă; metabromura: cristale, p.t. 169-170°C	Anticolinergic periferic și central; antidepresiv / depresie, anxietate, spasme gastro-intestinale, enurezis nocturn	Cedad Nutinal Satomac

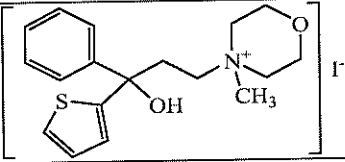
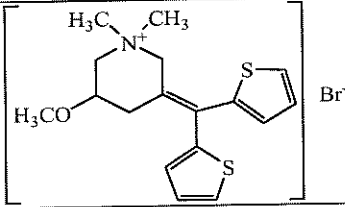
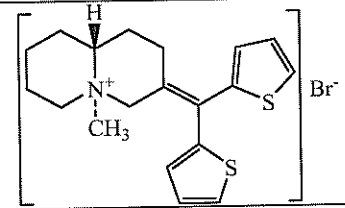
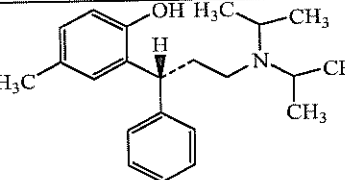
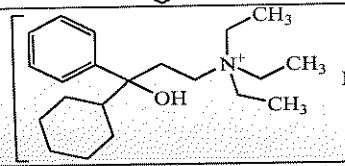
Benzilium bromide / CI-379, PU-239		bromură de 1,1-dietil-3-[(hidroxi-difenilacetil)-oxi]-pirolidiniu	cristale, p.t. 203-204°C	Anticolinergic/ antispastic	Minelsin Minelcin Ulcoban
Bevonium methyl sulphate/ CG-201		metilsulfat de 2-[[[(hidroxi-difenilacetil)-oxi]metil]-1,1-dimetil-piperidiniu	cristale, p.t. 134-135°C	Anticolinergic/ antispastic	Acabel
Butropium bromide / BHB		bromură de 1-[1-(p-n-butoxibenzil)-hiosciamoniu	cristale, p.t. 166-168°C, foarte solubile în acid acetic glacial, solubile în cloroform DMFA, puțin solubile în apă și alcool	Anticolinergic/ antispastic; spasme viscerale	Coliopan
Buzepide (metaiodură) / Ro-658, Metazepium iodide		hexahidro-α,α-difenil-1H-azepin-1-butanamida	baza: cristale, 141,5-143,5°C; metaiodură: cristale, p.t. 212-213°C	Anticolinergic/ antispastic; spasme viscerale	Denoral Vesadol (combinație cu haloperidol)
Chlorbenzoxamine (diclorhidrat) / UCB-1474		1-[2-o-clor-α-fenil-benzil-oxi)-etil]-4-o-metil-benzil-piperazina	cristale, cu gust amar, p.t. 197-200°C, foarte solubile în metanol, solubile în alcool, cloroform; puțin solubile în apă	Anticolinergic/ antispastic	Libratar Gastomax

Cimetropium bromide / DA-3177		bromură de N- ciclopropil-metil- scopolamină	cristale, p.t. 174°C	Anticolinergic /antispastic gastro-intestinal (50 mg de 2-3 ori/zi, oral sau rectal; 5 mg. i.m. sau i.v.)	Alginor
Cyclodrine (clorhidrat)		β-dietilamino-etil 1-(hidroxi- ciclopentil)- fenilacetat	cristale, p.t. 133-135°C	Anticolinergic / Midriatic	Cyclopent
Darifenacine (bromhidrat) / UK-88525		(3S)-1-[2-(2,3- dihidro-5- benzofuranil)-etil]- α,α-difenil-3- pirolidin- acetamida	cristale, p.t. 229°C	Antagonist al receptorilor muscarinici M ₃ / antispastic; incontinența urinară, colon iritabil	
Difemerine (clorhidrat) / UP-57		1-hidroxi- difenilacetat de 1,1-dimetil-2- dimetilamino-etil	baza: cristale, p.t. 78- 78,3°C; clorhidrat: cristale, p.t. 182°C	Anticolinergic / antispastic; spasme viscerale	Luostyl
Dihexyverine (clorhidrat) / JL-1078		[1,1'-biciclohexil]- 1-carboxilat de 2- (1-piperidinil)-etil	cristale, p.t. 175°C	Anticolinergic / antispastic; spasme gastro-intestinale (20-60 mg/zi, oral; 50-150 mg/zi, rectal; 10 mg i.m.)	Spasmodex Neospasmina
Diphehanil methylsulphate		metilsulfat de 4- (difenil-metilen)- 1,1-dimetil- piiperidiniu	cristale, p.t. 194-195°, solubile în apă	Anticolinergic / hiperhidroză	Prantal

Emepronium bromide		bromură de (1-metil-3,3-difenil-propil)-dimetil-etil-amoniu	cristale, p.t. 204°C	Anticolinergic / antispastic; incontinența urinară (200 mg de 3 ori/zi, oral)	Cetiprin Ripirin Uro-Ripirin
Fenpiverinium bromide / Hoechst 12494		bromură de 1-(4-amino-4-oxo-3,3-difenil-butil)-1-metil-piperidiniu	cristale, p.t. 177,5-178,5°C, foarte solubile în apă	Anticolinergic / antispastic	Resantin
Fentionium bromide / FA-402, Z-326		bromură de N-(4-fenil-fenacil)-1-hiosciamina	cristale, p.t. 203-205°C	Anticolinergic / antispastic; spasme viscerale	Ulcesium Ketoscilium
Flavoxate (clorhidrat) / DW-61; NSC-114649, Rec-7-0040		3-metil-4-oxo-2-fenil-4H-1-benzopiran-8-carboxilat de 2-(1-piperidinil)-etil	baza: cristale, solubile în alcool și cloroform, puțin solubile în apă; clorhidrat: cristale, p.t. 232-234°C	Anticolinergic / antispastic; incontinența urinară, spasme vezico-uretrale (200 mg de 3 ori/zi, oral)	Urispas Bladderon Genurin
Flutropium bromide / Ba-598BR		bromură de (8r)-8-(2-fluoro-etil)-3α-hidroxi-1αH-5αH-tropanium-benzoat	cristale, p.t. 192-193°C	Anticolinergic / bronhodilatator	Flubron
Hexocyclium methylsulphate		metilsulfat de 4-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-etil)-1,1-dimetil-piperaziniu	cristale, p.t. 200-210°C, solubile în apă (~ 50%), puțin solubile în cloroform, practic insolubile în eter	Anticolinergic / antispastic	Tral Tralin

Hyoscyamine (bromhidrat, clorhidrat, sulfat, metabromură) / l-Hyoscyamine, Daturine, Duboisine		(3S)-endo [3-(2'- fenil-3'-hidroxi- propionil-oxi)-8- metil-8-aza- biciclo[3.2.1.] octan	baza: cristale, p.t. 106- 109°C, puțin solubile în apă, foarte solubile în alcool; bromhidrat: cristale deliquescente, p.t. 152°C, foarte solu- bile în apă; clorhidrat: cristale, p.t. 149-151°C, foarte solubile în apă și alcool; metabromură: cristale, p.t. 210-212°C; sulfat: cristale, p.t. 206°C	Anticolinergic / antispastic (150-300μg de 4 ori/zi, oral)	Cystospaz Levsin Egazit
Oxyphenonium bromide / Ba-5473, C-5473		bromură de 2- [[ciclohexil- hidroxi-fenil- acetil]-oxi]-N,N- dietil-N-metil-etil amoniu	cristale, p.t. 189-194°C, foarte solubile în apă, puțin solubile în alcool	Anticolinergic / antispastic; spasme viscerale	Antrenyl Spasmophen Spastrex
Penthienate / Win-4369, Monodral bromide		bromură de 2- [[ciclopentil- hidroxi-2-tienil- acetil]-oxi]-N,N- dietil-N-metil-etil amoniu	cristale, slab gălbui, p.t. 124,6°C, foarte solubile în apă (1:5), alcool, cloroform; puțin solubile în acetonă	Anticolinergic / antispastic; adjuvant în tratamentul ulcerului peptic, spasme gastro-intestinale, incontinență urinară	
Pipenzolate bromide / JB-323		bromură de 1- etil-3-[(hidroxi- difenil-acetil)- oxi]-1-metil- piperidiniu	cristale, p.t. 179-180°C, solubile în apă	Anticolinergic / antispastic; spasme viscerale	Expal Piptal Poliptal Propedil

Piperidolate (clorhidrat) / JB-305		3-difenilacetil- oxi-N-etil- piperidină	baza: lichid, p.f. 191- 192°C; clorhidrat: cristale, p.t. 195-196°C, solubile în apă	Anticolinergic / antispastic, spasme viscerale	Crapinom Dactil
Piperilate (clorhidrat, etil- bromură) / Pipethanate		1-(α-hidroxi- α,α-difenil- acetil-oxi-etil)- piperidină	clorhidrat: cristale, p.t. 170-171°C	Anticolinergic / spasme viscerale (oral, 160 mg/zi; i.m. sau i.v., 10-20 mg/zi; rectal, 60 sau 120 mg/zi)	Daipisate Norticon Pipenale Panpurol
Poldine methysulfate / IS-499; McN-R-726-47		metilsulfat de 2- [[[(hidroxi- difenil-acetil)- oxi]-metil]-1,1- dimetil- pirolidiniu	cristale, p.t. 154-155°C, solubile în apă	Anticolinergic / antispastic; afecțiuni gastro-intestinale (ulcer peptic)	Nacton Nactate
Prifinium bromide / PDB, Pyrodifenium bromide		bromură de 3- (difenilmetilen)- 1,1-dietil-2- metil-pirolidiniu	cristale, p.t. 216-218°C	Anticolinergic / antispastic; spasme viscerale (oral, 45- 120 mg/zi; rectal 60 mg de 3-4 ori/zi; s.c., i.m., i.v., 7,5- 15 mg/zi)	Padrin Riabal
Propiverine (clorhidrat) / BUP-4		4-(α,α-difenil-α- propil-oxi- acetil)-N-metil- piperidină	cristale, p.t. 216-218°C, puțin solubile în apă și alcool	Anticolinergic / incontinența urinară	Detrunorm Mictonorm Mictonetten

Tiemonium iodide / TE-114		iodură de 4-[3-hidroxi-3-fenil-3-(2-tienil)-propil]-4-metil-morfoliniu	cristale, p.t. 180-191°C	Anticolinergic / antispastic; spasme viscerale (oral, 100 mg de 2 ori/zi; i.m. sau i.v. lent 5 mg)	Visceralgine
Timepidium bromide / SA-504		bromură de 3-[di-(2-tienil)-metilen]-5-metoxi-1,1-dimetil-piperidiniu	cristale, p.t. 198-200°C	Anticolinergic / antispastic; spasme viscerale	Mepidium Sesden
Tiquizium bromide/ HSR-902, HS-902		bromură de 3-(di-2-tienil-metilen)-5-metil-trans-chinolizidiniu	cristale, p.t. 278-281°C	Anticolinergic / antispastic	Thiaton
Tolterodine (tartrat) / Kabi-2234, PNU-200583E		2-[(1R)-3-[bis-(1-metil-etil)-amino]-1-fenil-propil]-4-metil-fenol	tartrat: cristale, solubile în apă	Anticolinergic / incontinența urinară	Detrol Detrusitol
Tridihexethyl iodide		iodură de (3-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenil-propil)-trietilamoniu	cristale, cu gust amar, p.t. 179-184°C, foarte solubile în alcool și cloroform, puțin solubile în apă	Anticolinergic / antispastic; adjuvant în tratamentul ulcerului peptic	Claviton

BIBLIOGRAFIE

1. Aablad B., Carlsson E., Johnsson G., Regaardh C.G., Alprenolol, *Pharmacol. Antihypertens. Drugs* **1980**, 223-235.
2. Aaron S.D., The use of ipratropium bromide for the management of acute asthma exacerbation in adults and children: A systematic review, *Journal of Asthma* **2001**, 38(7): 521-530.
3. Abmann I., The actions of talinolol, a beta 1-selective beta blocker, in cardiac arrhythmia and acute myocardial infarction, *Current Medical Research and Opinion* **1995**, 13(6):325-342.
4. Aizawa H., Mitsui T., Long-acting beta-agonist, salmeterol, *Kokyu* **2004**, 23(5): 387-393.
5. Artigas F., Adell A., Celada P., Pindolol augmentation of antidepressant response, *Current Drug Targets* **2006**, 7(2): 139-147.
6. Barnes P.J., Belvisi M.G., Mak J.C., Haddad E.B., O'Connor B., Tiotropium bromide (Ba 679 BR), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease, *Life Sci.* **1995**, 56(11-12):853-859.
7. Barnes P.J., The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease, *American Journal of Medicine* **2004**, 117(Suppl. 12A): 24S-32S.
8. Bauman J.L., Talbert R.L., Pharmacodynamics of beta-blockers in heart failure: Lessons from the carvedilol or metoprolol European trial, *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* **2004**, 9(2): 117-128.
9. Beakes D.E., The use of anticholinergics in asthma, *J. Asthma* **1997**, 34(5):357-368.
10. Beeh K.M., Welte T., Buhl R., Anticholinergics in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, *Respiration* **2002**, 69(4):372-379.
11. Bremerich D.H., Zwissler B., Levobupivacaine in obstetric analgesia and anaesthesia. Where is its place?, *Anaesthetist* **2004**, 53(7): 637-644.
12. Brenner G.M., *Pharmacology*, Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, **2000**.
13. Butterworth J., Hammon JW., Lidocaine for neuroprotection: more evidence of efficacy, *Anesthesia & Analgesia* **2002**, 95(5): 1131-1133.
14. Bymaster F.P., Whitesitt C.A., Shannon H.E., DeLapp N., Ward J.S., Calligaro D.O., Shipley L.A., Buelke-Sam J.L., Bodick N.C., F.L., Sheardown M.J., Olesen P.H., Hansen K.T., Suzdak P.D., Swedberg M.D.B., Sauerberg P., Mitch C.H., Xanomeline: a selective muscarinic agonist for the treatment of Alzheimer's disease, *Drug Development Research* **1997**, 40(2): 158-170.
15. Calabrese E.J., Dopamine: biphasic dose responses, *Critical Reviews in Toxicology* **2001**, 31(4 & 5): 563-583.
16. Canaday B.R., Stanford R.H., Propantheline bromide in the management of hyperhidrosis associated with spinal cord injury, *The Annals of pharmacotherapy* **1995**, 29(5): 489-492.
17. Carmine A.A., Brogden R.N., Pirenzepine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease and other allied diseases, *Drugs* **1985**, 30(2):85-126.
18. Casati A., Putzu M., Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different?, *Best Practice & Research, Clinical Anaesthesiology* **2005**, 19(2): 247-268.
19. Cazzola M., Donner C.F., Long-acting beta 2 agonists in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease, *Drugs* **2000**, 60(2):307-320.
20. Celiker A., Ayabakan C., Ozer S., Ozme S., Sotalol in treatment of pediatric cardiac arrhythmias, *Pediatrics International* **2001**, 43(6): 624-630.

21. Chapman K.R., The role of anticholinergic bronchodilators in adult asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *Lung* **1990**, 168 Suppl:295-303.
22. Cizmarikova R., Racanska E., Beta-adrenergic receptor blockers. I. Arylaminoethanols, *Farmaceuticky Obzor* **1998**, 67(4): 85-89.
23. Clader J.W., Wang Y., Muscarinic receptor agonists and antagonists in the treatment of Alzheimer's disease, *Curr. Pharm. Des.* **2005**;11(26):3353-3361.
24. Clemett D., Jarvis B., Tolterodine: A review of its use in the treatment of overactive bladder, *Drugs & Aging* **2001**, 18(4), 277-304.
25. Constanti A., Can bethanechol distinguish between different muscarinic signalling pathways in neurones?, *British Journal of Pharmacology* **2003**, 138(7): 1185-1187.
26. Corhay J.L., Louis R., Tiotropium: a new therapeutic option in chronic obstructive pulmonary disease, *Rev. Med. Suisse* **2005**, 1(30):1967-1969.
27. Cristea A. N., (sub redacția), *Tratat de Farmacologie*, Ed. Medicală, București, **2005**.
28. Cruickshank J.M., Fitzgerald J.D., Tucker M., Beta-adrenoceptor blocking drugs: pronethalol, propranolol and practolol, *Saf. Test. New Drugs* **1984**, 93-123.
29. Daggy A., Kaplan R., Roberge R., Akhtar J., Pediatric Visine (tetrahydrozoline) ingestion: case report and review of imidazoline toxicity, *Veterinary and human toxicology* **2003**, 45(4): 210-212.
30. Dăescu C., *Chimia și tehnologia medicamentelor*, Editura Didactică și Pedagogică, București, **1994**.
31. De Groot A.N.J.A., Van Dongen P.W.J., Vree T.B., Hekster Y.A., Van Roosmalen J., Ergot alkaloids: current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynecology, *Drugs* **1998**, 56(4): 523-535.
32. De Souza M.C.A., Antiarrhythmics, *Rev. Bras. Anestesiol.* **1994**, 44(1): 83-90.
33. Delgado J.N., Gisvold O., Remers W.A., *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic, Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, Tenth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, **1998**.
34. Disterhoft J.F., Oh M.M., Pharmacological and molecular enhancement of learning in aging and Alzheimer's disease, *Journal of Physiology Paris* **2006**, 99(2-3): 180-192.
35. Dobrescu D., *Farmacoterapie practică*, vol. I și II, Editura Medicală, București, **1989**.
36. Dobrescu D., Manolescu E., Subțirică V., Drăgan A., Ivan I., Dobrescu I., Anca I.A., *Memomed 2002*, Ediția a 8-a, Editura Minesan, **2004**.
37. Dobrescu D., Manolescu E., Subțirică V., Drăgan A., Ivan I., Dobrescu I., Anca I.A., *Memomed 2002*, Ediția a 8-a, Editura Minesan, **2005**.
38. Donnelly R., Macphee G.J.A., Clinical pharmacokinetics and kinetic-dynamic relationships of dilevalol and labetalol, *Clinical Pharmacokinetics* **1991**, 21(2): 95-109.
39. Egred M., Davis G.K., Cocaine and the heart, *Postgraduate Medical Journal* **2005**, 81(959): 568-571.
40. Evangelista S., Otilonium bromide and the gastrointestinal tract, *Journal of International Medical Research* **1999**, 27(5): 208-222.
41. Finkelstein B.W., Ritodrine, *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* **1981**, 15(6): 425-433.
42. Finkelstein Y., Hod I., Obidoxime (Toxogonin): a critical review, *Harefuah* **1994**, 127(11): 488-491.
43. Friedel H.A., Brogden R.N., Bitolterol. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in reversible obstructive airways disease, *Drugs* **1988**, 35(1): 22-41.

44. Friedman, M., Della C.G., Kottakis J., Formoterol therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature, *Pharmacotherapy* **2002**, 22(9): 1129-1139.
45. Frishman W.H., Nadolol: a new beta-adrenoceptor antagonist, *New England Journal of Medicine* **1981**, 305(12): 678-682.
46. Garcia D.G., Etidocaine - a long-acting anesthetic agent. Review of the literature, *Anesthesia progress* **1982**, 29(1), 12-13.
47. Geleijnse M.L., Elhendy A., Fioretti P.M., Roelandt R.T.C., Dobutamine stress myocardial perfusion imaging, *Journal of the American College of Cardiology* **2000**, 36(7): 2017-2027.
48. Gissen A.J., Toxicity of local anesthetics in obstetrics. II: Chloroprocaine - research and clinical aspects, *Clinics in Anaesthesiology* **1986**, 4(1): 101-108.
49. Gleiter C.H., Fenoterol: pharmacology and clinical use, *Cardiovascular Drug Reviews* **1999**, 17(1): 87-106.
50. Glennon R.A., Metwally K., Dukat M., Ismaiel A. M., De Los A.J., Herndon J., Teitler M., Khorana N., Ketanserin and spiperone as templates for novel serotonin 5-HT_{2A} antagonists, *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2002**, 2(6): 539-558.
51. Goldsmith D.R., Plosker G.L., Doxazosin gastrointestinal therapeutic system: A review of its use in benign prostatic hyperplasia, *Drugs* **2005**, 65(14): 2037-2047.
52. Gonzalez J.P., Clissold S.P., Ocular levobunolol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, *Drugs* **1987**, 34(6): 648-661.
53. Graul A., Castaner J., Phentolamine mesylate (Regitine, Vasomax, Z-Max): treatment of erectile dysfunction, *Drugs of the Future* **1998**, 23(7): 725-728.
54. Gristwood R.W., Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine. Strength of evidence for advantage over bupivacaine, *Drug Safety* **2002**, 25(3): 153-163.
55. Grossberg G.T., Effect of rivastigmine in the treatment of behavioral disturbances associated with dementia: Review of neuropsychiatric impairment in Alzheimer's disease, *Current Medical Research and Opinion* **2005**, 21(10): 1631-1639.
56. Gyetvai K., Hannah M.E., Hodnett E.D., Ohlsson A., Tocolytics for preterm labor: a systematic review, *Obstetrics and gynecology* **1999**, 94(5 Pt 2): 869-877.
57. Hansel T.T., Barnes P.J., Tiotropium bromide: a novel once-daily anticholinergic bronchodilator for the treatment of COPD, *Drugs Today* **2002**, 38(9):585-600.
58. Hardman J.G., Limbird L.E., Goodman Gilman A., *Goodman & Gilman's. The Pharmacological bases of Therapeutics*. Tenth Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc., SUA, **2001**.
59. Hashimoto K., Methoxamine, *Chiryogaku* **1983**, 10(4): 571-574.
60. Head G.A., Burke S.L., Are centrally acting imidazoline agents appropriate therapy for renovascular hypertension?, *Annals of the New York Academy of Sciences* **2003**, 234-243.
61. Hilleman D.E., Reyes A.P., Mooss A.N., Packard K.A., Esmolol versus diltiazem in atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery, *Current Medical Research and Opinion* **2003**, 19(5): 376-382.
62. Hofner K., Jonas U., Alfuzosin: A clinically uroselective alfa 1-blocker, *World Journal of Urology* **2002**, 19(6): 405-412.
63. Holmes B., Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S., Guanabenz. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension, *Drugs* **1983**, 26(3): 212-229.
64. Howe J.P., Fee J.P.H., Local anaesthetics, *Pharmacology for Anaesthesiologists* **2005**, 79-92.

65. Jin G., Xia Y., Bai D., Advances in search for acetylcholinesterase inhibitor based on the double active sites hypothesis, *Yaoxue Xuebao* **2002**, 37(9): 749-752.
66. Jin Z., Muscarine, imidazole, oxazole, and thiazole alkaloids, *Natural Product Reports* **2005**, 22(2): 196-229.
67. Johnson D.A., Pharmacology and safety of phenylpropanolamine, *Drug Development Research* 1991, 22(3): 197-207.
68. Kaessner F., Hodder R., Bateman E.D., A review of ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide (Berodual) delivered via Respimat Soft Mist inhaler in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *Drugs* **2004**, 64(15): 1671-1682.
69. Kalus J.S., Salinitri F.D., Nebivolol: A beta antagonist with novel pharmacologic properties, *Formulary* **2004**, 39(11): 532,534-536,540-541.
70. Karabey Y., Sahin S., Oener L., Hincal A., Bioavailability file: Terbutaline, *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences* **2003**, 28(3): 149-160.
71. Kawarabayashi T., Tocolysis for preterm labor, *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* **2005**, 57(10): 1560-1566.
72. Kenakin T.P., Prenalterol as a selective cardiostimulant: differences between organ and receptor selectivity, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **1985**, 7(1): 208-210.
73. Kendall M.J., John V.A., Oxprenolol: clinical pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics, *American Journal of Cardiology* **1983**, 52(9): 27-33.
74. Klin M.K., Celiprolol, a novel beta-adrenolytic agent, *Polski Tygodnik Lekarski* **1993**, 48(50-52): 836-839.
75. Koch H., Carteolol: beta-blocker with intrinsic sympathomimetic activity, *Pharmacy International* **1983**, 4(9): 226-227.
76. Kohl C.C., Xylometazoline, *Deutsche Apotheker Zeitung* **1990**, 130(11): 568-569.
77. Kulkarni S.K., Naidu P.S., Animal models of tardive dyskinesia - a review, *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* **2001**, 45(2): 148-160.
78. Lee A., Kee W.D., Gin T., A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery, *Anesthesia & Analgesia* **2002**, 94(4): 920-926.
79. Li J., Guo Y., Yang X., Li Y., Recent advances in synthesis and study on pharmacological effects of tacrine derivatives and their analogues, *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi* **2003**, 13(1): 51-56.
80. Lieberman P., Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* **2003**, 3(4): 313-318.
81. Lu X., Current state of using the ephedrine - related drugs, *Shanxi Yiyao Zazhi* **2002**, 31(5): 363-365.
82. Lyseng-Williamson K.A., Jarvis B., Wagstaff A.J., Tamsulosin: An update of its role in the management of lower urinary tract symptoms, *Drugs* **2002**, 62(1): 135-167.
83. Makhlof K., Weiner H.L., Khoury S.J., Potential of beta 2-adrenoceptor agonists as add-on therapy for multiple sclerosis: Focus on salbutamol (albuterol), *CNS Drugs* **2002**, 16(1): 1-8.
84. Malinin A., Oshrine B., Serebruany V., Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for enhancing wound healing, *Medical Hypotheses* **2004**, 63(1): 103-109.
85. Mantyla R., Kanto J., Clinical pharmacokinetics of methylergometrine (methylergonovine), *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* **1981**, 19(9), 386-391.
86. Marco L., Carreiras M., Galanthamine, a natural product for the treatment of Alzheimer's disease, *Recent Patents on CNS Drug Discovery* **2006**, 1(1): 105-111.

87. Marmo E., Pharmacodynamic aspects of reproterol, *Clinica Terapeutica* **1981**, 98(5): 481-500.
88. McClellan K.J., Spencer C.M., Levobupivacaine. *Drugs* **1998**, 56(3): 355-362.
89. McCrory D.C., Brown C.D., Anti-cholinergic bronchodilators versus beta 2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Cochrane Database Syst Rev*, **2002**, (4):CD003900.
90. McGavin J.K., Keating G.M., Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure, *Drugs* **2002**, 62(18): 2677-2696.
91. Meadows W., Santos A.C., New amide local anesthetics for obstetric use, *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* **2000**, 19(1), 51-59.
92. Mirshahi A., Kohnen T., Acute psychotic reaction caused by topical cyclopentolate use for cycloplegic refraction before refractive surgery: case report and review of the literature, *Journal of cataract and refractive surgery* **2003**, 29(5):1026-1030.
93. Misrahi L., Local anesthetics: procaine, lidocaine and analogs, *Lyon Pharmaceutique* **1994**, 45(3): 165-187.
94. Miyata, K., Drug discovery in the fields of urology: tamsulosin and solifenacin, *Nippon Yakurigaku Zasshi* **2005**, 126(5): 341-345.
95. Mukaddam-Daher S., Gutkowska J., Imidazoline receptors in the heart: A novel target and a novel mechanism of action that involves atrial natriuretic peptides, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **2004**, 37(8): 1239-1245.
96. Muresan A., *Medicatia in boli cardiovasculare*, Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, **2005**.
97. Nosaka S., Structure-activity relationship of local anesthetics, *Nippon Yakuzashikai Zasshi* **1996**, 48(10): 1793-1800.
98. Oertel R., Rahn R., Kirch W., Clinical pharmacokinetics of articaine, *Clinical Pharmacokinetics* **1997**, 33(6): 417-425.
99. Ormrod D., Spencer C., Metrifonate: a review of its use in Alzheimer's disease, *CNS Drugs* **2000**, 13(6): 443-467.
100. Pal P.K., Netravathi M., Management of neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Alzheimer's disease, *J. Indian Med. Assoc.* **2005**, 103(3):168-176.
101. Paoli F., Polidori G., Muzzi G., Santoni G., Renzi G., Synthesis of pralidoxime chloride: an antidote for organophosphate compound toxicity, *Giornale di Medicina Militare* **1993**, 143(4): 455-459.
102. Pappano A.J., Matsumoto K., Meszaros J., Tanakada M., Carbachol depolarizes and evokes an inward current in heart muscle: a novel action of muscarinic agonist, *Progress in Clinical and Biological Research* **1990**, 113-122.
103. Peruche B., Tertatolol - an antihypertensive, *Pharmazeutische Zeitung* **1993**, 138(15): 32, 34, 36, 38.
104. Peruche B.; Schulz M., Esmolol - a beta-receptor blocker, *Pharmazeutische Zeitung* **1991**, 136(45): 30-32, 34.
105. Pierce D.M., A review of the clinical pharmacokinetics and metabolism of the alfa 1-adrenoceptor antagonist indoramin, *Xenobiotica* **1990**, 20(12): 1357-67.
106. Pita R., Anadon A., Martinez-Larranaga M.R., Current status of nerve agent intoxication pretreatment with pyridostigmine and other pharmacological alternatives, *Revista de Toxicologia* **2003**, 20(1): 1-7.
107. Radwan M.A., Foda N.H., Al Deeb O.A., Mebeverine hydrochloride, *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients* **1998**, 25: 165-207.

108. Raffaele K.C., Asthana S., Berardi A., Haxby J.V., Morris P.P., Schapiro M.B., Soncrant T.T., Differential response to the cholinergic agonist arecoline among different cognitive modalities in Alzheimer's disease, *Neuropsychopharmacology* **1996**, 15(2):163-70.
109. Rayner B., Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful marriage?, *Current Medical Research and Opinion* **2004**, 20(3): 359-367.
110. Reid J.L., Rilmenidine: A clinical overview, *American Journal of Hypertension* **2000**, 13(6, Pt. 2): 106S-111S.
111. Reid J.L., Update to rilmenidine: clinical benefits, *American Journal of Hypertension* **2001**, 14(11, Pt. 2): 322S-324S.
112. Reinold E., Tocolysis and hexoprenaline, *Probleme der Perinatalen Medizin* **1982**, 11(Hexoprenalin): 13-24.
113. Renner U.D., Oertel R., Kirch W., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Clinical Use of Scopolamine, *Therapeutic Drug Monitoring* **2005**, 27(5): 655-665.
114. Reyman A., Pirenzepine, *Deutsche Apotheker Zeitung* **1990**, 130(26): 1459-1460.
115. Riaz M., Tetracaine hydrochloride, *Analytical Profiles of Drug Substances* **1989**, 18: 379-411.
116. Ringdahl B., Jenden D.J., Pharmacological properties of oxotremorine and its analogs, *Life Sciences* **1983**, 32(21): 2401-2413.
117. Robenshtok E., Luria S., Tashma Z., Hourvitz A., Adverse reaction to atropine and the treatment of organophosphate intoxication, *Israel Medical Association Journal* **2002**, 4(7): 535-539.
118. Ruetsch Y.A., Boni T., Borgeat A., Fom cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs, *Curr Top Med Chem.* **2001**, 1(3):175-182.
119. Rusu G., Profire L., Lupasu D., Dănilă Gh. – *Substanțe farmaceutice. Sinteze și stabilirea calității*, Editura G.T. Popa, Iași, 2003.
120. Saberi F., O'Donnell D.E., The role of tiotropium bromide, a long-acting anticholinergic bronchodilator, in the management of COPD, *Treatments in Respiratory Medicine* **2005**, 4(4): 275-281.
121. Salerno S.M., Jackson J.L., Berbano E.P., Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: A meta-analysis, *Archives of Internal Medicine* **2005**, 165(15): 1686-1694.
122. Sauerberg P., Olesen P.H., Nielsen S., Treppendahl S., Sheardown M.J., Honore T., Mitch C.H., Ward J.S., Pike A.J., Bymaster F.P., Novel functional M1 selective muscarinic agonists. Synthesis and structure-activity relationships of 3-(1,2,5-thiadiazolyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridines, *J. Med. Chem.* **1992**, 35(12): 2274-2283.
123. Schmitt B., Froelich L., Therapy for Alzheimer's dementia, *Arzneimitteltherapie* **2003**, 21(12): 386-395.
124. Schulz C., Eisenhofer G., Lehnert H., Principles of catecholamine biosynthesis, metabolism and release, *Frontiers of Hormone Research* **2004**, 31:1-25.
125. Shainhouse T.; Cunningham B.B., Topical anesthetics: physiology, formulations and novel delivery systems, *American Journal of Drug Delivery* **2004**, 2(2): 89-99.
126. Shannon H.E., Bymaster F.P., Calligaro D.O., Greenwood B., Mitch C.H., Sawyer B.D., Ward J.S., Wong D.T., Olesen P.H., Sheardown M.J., Xanomeline: a novel muscarinic receptor agonist with functional selectivity for M1 receptors, *Pharmacology* **1994**, 269(1): 271-281.
127. Shimizu K., Miura Y., Centrally acting sympathetic inhibitors, *Sogo Rinsho* **1997**,

151. Weber R.W., Nelson H. S., Pirbuterol hydrochloride: evaluation of beta adrenergic agonist activity in reversible obstructive pulmonary disease and congestive heart failure, *Pharmacotherapy* **1984**, 4(1): 1-10.
152. Weidinger G., Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and therapeutic use of bunazosin in hypertension: a review. *Arzneimittel-Forschung* **1995**, 45(11): 1166-1171.
153. Weiner D.M., Lowe F.C., Alfuzosin for the management of benign prostate hyperplasia, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2003**, 4(11): 2057-2063.
154. Weir R.A.P., Dargie H.J., Carvedilol in chronic heart failure: past, present and future, *Future Cardiology* **2005**, 1(6): 723-734.
155. Wesson D.R., Propylhexdrine, *Drug and alcohol dependence* **1986**, 17(2-3): 273-278.
156. Whiteside N.B., Wildsmith J.A.W., Developments in local anesthetic drugs, *British Journal of Anaesthesia* **2001**, 87(1): 27-35.
157. Wildsmith J.A.W., Prilocaine - an underutilized local anesthetic, *Regional Anesthesia* **1985**, 10(4): 155-159.
158. Wilt T.J., Howe W., MacDonald R., Terazosin for treating symptomatic benign prostatic obstruction: A systematic review of efficacy and adverse effects, *BJU International* **2002**, 89(3): 214-225.
159. Winblad B., Carfagna N., Bonura L., Rossini B.M., Wong E.H. F., Battaglia A., Nicergoline in dementia: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential, *CNS Drugs* **2000**, 14(4): 267-287.
160. Wunderer H., Weiser T., Local anesthetics for pain relief in pharyngitis, *Medizinische Monatsschrift fuer Pharmazeuten* **2004**, 27(10): 342-347.
161. Xie F., Pharmacology and clinical applications of a new vasodilator, trimazosin, *Shaanxi Xinyiyao* **1986**, 15(11): 54-56.
162. Yamane K., Usage of drugs for treatment of migraine attack, *Nippon Naika Gakkai Zasshi* **2001**, 90(4): 601-606.
163. Yaranguemeli A., Kural G., Are there any benefits of Betoptic S (betaxolol HCl ophthalmic suspension) over other beta-blockers in the treatment of glaucoma?, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2004**, 5(5): 1071-1081.
164. Zanchetti A., Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients, *Blood Pressure, Supplement* **2004**, (1): 17-32.
165. Zotta V., *Chimie farmaceutică*, Editura Medicală, București, **1985**.
166. *** *Agenda medicală 2005*, Editura Medicală, București, **2005**.
167. *** *Farmacopeea Europeană*, Ediția a 3-a, Council of Europe, Strasbourg, **1996**.
168. *** *Farmacopeea Japoneză*, Ediția a 14-a, **2001**.
169. *** *Farmacopeea Română*, Ediția a X-a, Editura Medicală, București, **1993**.
170. *** *Martindale The Complete Drug Reference*, edited by Sean C. Sweetman, Pharmaceutical Press; 33rd edition, **2002**.
171. *** *Nomenclatorul produselor medicamentoase de uz uman 2003*, Editura Medicală, București **2003**.
172. *** *Physician GenRx, The Complete Drug Reference*, Mosby-Year Book, Inc., SUA, **1996**.
173. *** *The Merk Index*, Thirteenth Edition, Merk & Co., Inc., Whitehouse Station, NY, SUA, **2001**.
174. *** *USP DI*, 14th Edition, vol. I,II,III, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., SUA, **1996**.

- 46(6): 1747-1752.
128. Sica D.A., Grubbs R., Transdermal clonidine: Therapeutic considerations, *Journal of Clinical Hypertension* **2005**, 7(9): 558-562.
129. Simpson D., Curran M.P., Oldfield V., Keating G.M., Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management, *Drugs* **2005**, 65(18): 2675-2717.
130. Singh B.N., Thoder W.R., Ward A., Acebutolol. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension, angina pectoris and arrhythmia, *Drugs* **1985**, 29(6): 531-569.
131. Siqueira R.A., Costa J.C.S., Cordeiro R.S.B., Serra M.F., Silva P. M.R., Martins M.A., Local anesthetic medication for the treatment of asthma, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* **2005**, 100(Suppl. 1): 161-165.
132. Sneader W., Epinephrine analogues, *Drug News & Perspectives* **2001**, 14(9):539-543.
133. Stewart W.C., Timolol hemihydrate: a new formulation of timolol for the treatment of glaucoma, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* **1996**, 12(2): 225-237.
134. Stroescu V., *Farmacologie*, Ediția a III-a, Editura All. București, **1999**.
135. Stroescu V., The experimental and clinical pharmacology of procaine, gerovital H3 and aslavit, *Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics* **1988**, 9(4): 427-437.
136. Svensson Leif A., Terbutaline prodrugs and oral beta 2-agonist therapy, *Pharmacology & Toxicology* **1995**, 77(Suppl. 3): 30-33.
137. Tanino T., Apraclonidine hydrochloride, *Rinsho to Yakubutsu Chiryo* **2000**, 19(11): 1093-1096.
138. Te A.E., A modern rationale for the use of phenoxybenzamine in urinary tract disorders and other conditions, *Clinical Therapeutics* **2002**, 24(6): 851-861.
139. Thapa S., Kourlas H., Management of benign prostatic hyperplasia, *Journal of Pharmacy Technology* **2005**, 21(6): 330-336.
140. Tokuyama K., A beta 2-adrenoceptor agonist: procaterol dry syrup, *Kokyu* **2005**, 24(8): 687-693.
141. Trigg D.J., Mitchell J.M., Filler R., The pharmacology of physostigmine, *CNS Drug Reviews* **1998**, 4(2): 87-136.
142. Tscheng D.Z., Sialorrhea - therapeutic drug options, *Annals of Pharmacotherapy* **2002**, 36(11): 1785-1790.
143. Tsuchiya N., Pilocarpine hydrochloride, *Clinical Practice* **2005**, 24(12), 1263-1264.
144. Vermeij P., Penbutolol, another beta-blocker, *Pharmaceutisch Weekblad* **1982**, 117(31): 675-377.
145. Vickers F.F., Prenalterol, *New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs* **1984**, 2: 225-243.
146. Virchow J.C., Reproterol. Beta-2-agonist, theophylline, or both?, *Respiration* **1999**, 66(3): 210-211.
147. Von der Eltz, C., Medicinal glaucoma therapy. Traditional and new active substances, *Pharmazeutische Zeitung* **1996**, 141(8): 11-16.
148. Vree T.B., Gielen M.J.M., Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia, *Best Practice & Research, Clinical Anaesthesiology* **2005**, 19(2): 293-308.
149. Ward R.M., Pharmacology of tolazoline. *Clinics in Perinatology* **1984**, 11(3): 703-713.
150. Weber M.A., The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease, *American Journal of Hypertension* **2005**, 18(12, Pt. 2): 169S-176S.

INDEX

A

- Acabel, 263
 Acebutolol, 151, 152
 Acebutolol hydrochloride, 151
 Aceclidine, 217
 Acetylcholine chloride, 184
 Acetilcolina, 179
 Aclatonium, 217
 AD-2615, 176
 Adiphenine, 262
 Adobiol, 173
 Adomed, 174
 Adrafinil, 96
 Adrenalina, 54, 56
 Adrenalone, 96
 Advil, 92
 Adyston, 102
 AF-2139, 175
 Afrin, 66
 AH-3365, 74
 AH-5158A, 156
 AHR-504, 236
 AI-27303, 174
 AJ-2615, 176
 Ajmaline, 116
 Albuterol, 74
 Alcaine, 31
 Alderlin, 177
 Aldomet, 163
 Alertec, 101
 Alfuzosin 123, 127
 Alginor, 264
 Almar, 172
 ALO-1401-02, 153
 ALO-2145, 167
 Alphacaine-N; -SP, 38
 Alprenolol hydrochloride, 137
 Alprenolol, 137
 Als-Sotalol, 146
 Alupent, 72
 Alvogil, 25
 Aल्पine, 21
 Amatine, 100
 Ambenonium chloride, 204
 Ambredin, 101
 Ambucaine, 41
 Ambuterol, 100
 Ambutonium bromide, 262
 AMD, 161
 Amechol, 186
 Ametocaine, 29
 Amidephrine, 96
 Amidricaina, 21
 Amileina, 20
 Amilocaina, 20
 Aminopentamide, 262
 Amiridin, 218
 Amosulalol, 172
 Amplicain, 44
 Amsulosin, 129
 Amydracaine hydrochloride, 21
 Amygdol, 20
 Amylocaine hydrochloride, 20
 Anestezina, 23
 Angionorm, 114
 Angium, 173
 Anhidroecgonine, 45
 Anisotropine methylbromide, 262
 Antrenyl, 266
 Anusol, 40
 Aphrodine hydrochloride, 116
 Apicarpin, 194
 Apitropin, 222
 Apraclonidina, 167
 Apraclonidine, 167
 Aptin, 137
 AQ-110, 103
 Aramine, 94
 Arecolina, 191
 Arecoline, 191
 Aricept, 206

ARL, 172
 Arotinolol, 172
 Arteoptic, 144
 Articaína, 37
 Articaíne hydrochloride, 36
 Arutimol, 140
 ASL-8052, 152
 Aslavital, 28
 Asmaten, 102
 Asoxime, 217
 Astmopent, 72
 Atenocor, 149
 Atenolol, 148, 149
 Atenos, 103
 Atenosan, 149
 Atropină sulfurică, 222
 Atropina, 220
 Atropine aminoxide, 227
 Atropine methonitrate, 226
 Atropine N-oxide, 227
 Atropini sulfas, 220
 Atrovent, 230
 Aturgyl, 99
 Avishot, 177
 AY-21011, 147
 AY-5406-1, 262

B

B-1312, 174
 B-66256, 130
 Ba-253, 231
 Ba-5473, 266
 Ba-598BR, 265
 Ba-679 BR, 231
 Ba-679, 231
 Babygencal, 20
 Bambec, 96
 Bambuterol, 96
 Bametan, 85
 Bamethan, 85
 Banthine, 243
 Batramycine, 44

Batrax, 44
 BC-48, 201
 BC-51, 203
 BDF-5895, 169
 Befunolol, 172
 Belloid, 114
 Benactyzine, 262
 Benfuran, 172
 Benoxinate, 41
 Bentos, 172
 Bentyt, 241
 Bentytol, 241
 Benzamine, 46
 Benzilonium bromide, 263
 Benzocaina, 23
 Benzocainum, 23
 Bepanthen, 217
 Berachin, 103
 Berotec – 100, 201, 74
 Betabloc, 174
 Betacaine, 46
 Betacor, 174
 Betadran, 174
 Betadrenol, 174
 Betagan, 143
 Betagon, 176
 Betaloc Zoc, 150
 Betaloc, 150
 Betapressin, 141
 Betaprol, 150
 Betaxolol, 153
 Betaxolol, 153
 Bethanechol chloride, 189
 Betoptic, 153
 Betoxycaïne, 41
 Betriol, 174
 Bevantolol, 172
 Bevonium methyl sulphate, 263
 BFE-60, 172
 BHB, 263
 B-HT-920, 102
 Bilarcil, 208

- Biphenamine, 41
 Bismolan, 42
 Bisoblock, 154
 Bisogamma, 154
 Bisolspray, 99
 Bisoprolol fumarate, 154
 Bisoprolol, 153
 Bistropamide, 246
 Biterol, 78
 Bitolterol, 77
 BL-139, 262
 Bladderon, 265
 Blocadren, 140
 Blockain, 30
 Blocotenol, 149
 Bloxan, 150
 BM-14190, 157
 BM-15275, 177
 BM-51052, 174
 Bopindolol, 173
 Borocarpin, 194
 Bradyl, 176
 Bremax, 103
 Bretiliu, 163
 Bretylan, 164
 Bretylate, 164
 Bretylium tosylate, 163
 Bretylium, 163
 Brevibloc, 152
 Bricanyl Turbohaler, 73
 Bricanyl, 73
 Bromhidrat de homatropină, 232, 233
 Bromhidrat de scopolamină, 224
 Bromura de clidiniu, 239
 Bromura de demecariu, 201
 Bromura de distigmin, 203
 Bromură de glicopirolat, 236
 Bromură de mepenzolat, 234
 Bromura de metilhomatropină, 233
 Bromura de neostigmină, 198
 Bromura de oxitropium, 230
 Bromura de piridostigmină, 202
 Bromura de propantelină, 243
 Bromură de ipratropium, 230
 Bromură de metantelină, 242
 Bromură de N-butyl-scopolamină, 228
 Bromură de otiloniu, 241
 Bromură de tiotropium, 231
 Bronchodil, 82
 Bronchospasmin, 82
 Broncodil, 97
 Broncon, 97
 Bronhodilatin, 71
 Bronkephrine, 99
 Bronkometer, 79
 Bronkosol, 79
 Bronsecur, 97
 BS-100-41, 168
 Bucindolol, 173
 Bucumarol, 173
 Bucumolol, 173
 Budralazine, 97
 Bufenina, 84
 Bufetolol, 173
 Bufuralol, 173
 Bunazosin 123, 126
 Bunitrolol, 174
 BUP-4, 267
 Buphenine hydrochloride, 84
 Bupivacaina, 35, 36
 Bupivacaine adrenaline, 36
 Bupivacaine hydrochloride, 35
 Bupivacaine infosint, 36
 Bupivacaine spinal, 36
 Bupranolol, 174
 Buscopan, 229
 Buscorem, 229
 Butacaine, 41
 Butamben, 25
 Butanilicaine, 44
 Butelline, 41
 Buterazine, 97
 Butesin picrate, 25
 Butesin, 25

Butethamine, 41
 Butidrine, 174
 Butirat de procaină, 28
 Butofilolol, 174
 Butoform, 25
 Butoxycaine, 42
 Butropium bromide, 263
 Butylscopolamini bromidum, 228
 Buzepide, 263
 Byol, 154

C

C-5473, 266
 C-78, 103
 Cafide, 174
 Calgel, 33
 Calmogen, 137, 223
 Cantil, 235
 Cantril, 235
 Carazolol, 174
 Carbachol, 187
 Carbacholine, 187
 Carbacol, 187
 Carbadrine, 97
 Carbamiotin, 189
 Carbuterol, 97
 Carcholin, 189
 Cardura XL 4, 8, 126
 Cardura, 126
 Carguto, 97
 Carteol, 144
 Carteolol hydrochloride, 144
 Carteolol, 144
 Carticaina, 37
 Carvedilol, 157
 Caytine, 102
 Cebeseine, 41
 Cedad, 262
 Celectol, 154
 Celipres, 154
 Celiprol, 155
 Celiprolol hydrochloride, 154

Celiprolol, 154
 CEP-1538, 101
 Certonal, 258
 Cetamolol, 174
 Cetiprin, 265
 CG-201, 263
 CGP-2175, 150
 Chetocaine, 47
 Chirocaine, 36
 Chlorbenzoxamine, 263
 Chlorprocaine hydrochloride, 28
 Choline, 182
 CI-379, 263
 CI-45763, 178
 CI-775, 172
 CI-888, 78
 CI-970, 205
 Ciclopentamina, 68
 Ciclosarin, 210
 Cimetropium bromide, 264
 Cincaina, 38
 Cincocaina, 38
 Cincocaine hydrochloridum, 38
 Citanest, 34
 Citocartin 100, 200, 37
 Citrolin, 33
 CL 316243, 87
 Claviton, 268
 Clenbuterol, 97
 Clidinium bromide, 232, 239
 Clonidina, 164, 166
 Clonidinum, 164
 Clopinerin, 97
 Cloranolol, 175
 Clorhidrat de ciclopentolat, 237
 Clorhidrat de diciclomină, 240
 Clorhidrat de efedrină, 89
 Clorhidrat de epinefrină, 56
 Clorhidrat de etaverină, 256
 Clorhidrat de eucatropină, 232, 234
 Clorhidrat de eupaverină, 256
 Clorhidrat de fenpipramidă, 246

Clorhidrat de izoprenalină, 70
 Clorhidrat de izoproterenol, 70
 Clorhidrat de mebeverină, 260
 Clorhidrat de nafazolină, 61, 62
 Clorhidrat de octaverină, 258
 Clorhidrat de oxibutinin, 238
 Clorhidrat de oxifenciclimină, 235
 Clorhidrat de papaverină, 249
 Clorhidrat de pitofenonă, 261
 Clorhidrat de procaină, 28
 Clorhidrat de tolazolină, 120
 Clorprenaline, 97
 Clorprocaina, 28
 Clorura de acetilcolină, 184
 Clorura de ambenoniu, 204
 Clorura de betanecol, 189
 Clorura de metacolină, 186
 Clorura de obidoximă, 215
 CM-6805, 174
 Cocaethylene, 45
 Cocaina, 14
 Cocaine hydrochloride, 14, 16
 Co-dergocrin, 114
 Cofedol, 113
 Cognex, 206
 Colina, 182
 Coliopan, 263
 Colospasmin, 260
 Combivent, 75
 Concor – 5-10, 154
 Conducton, 174
 Conjuncaín, 41
 Contrathion, 214
 Cordanum, 155
 Coreg, 158
 Corgard, 142
 Coriantina, 115, 117
 Corindolan, 176
 Cornhidral, 114
 Corvil, 103
 Corwin, 103
 Coryanthine, 117

Coryne hydrochloride, 116
 Coryol, 158
 CP-19106-1, 128
 Crapinom, 267
 CRL – 40028, 96
 CS-359, 173
 CSAG – 144, 260
 Cyclaine, 42
 Cyclo-drine, 264
 Cyclogyl, 238
 Cyclomethycaine, 42
 Cyclopent, 264
 Cyclopentamine hydrochloride, 68
 Cyclopentol, 238
 Cyclopentolate hydrochloride, 232, 237
 Cyclosal, 68
 Cynt, 170
 Cystospaz, 266
 Cystrin, 238

D

D-32, 178
 D-563, 101
 DA-3177, 264
 Dactil, 267
 Daipisate, 267
 Dalzic, 148
 Dapiprazole, 175
 Darbid, 245
 Darenthin, 164
 Daricon, 235
 Darifenacine, 264
 Darob, Darob Mite, 146
 Daturine, 266
 Decaspir, 175
 Decaspiride, 175
 Demecarium bromide, 201
 Demetil, 64
 Denopamine, 97
 Denoral, 263
 Dentocalm, 24
 Dentophar, 20

- DESP, 175
Detantol, 127
Detraïne, 43
Detrol, 268
Detrunorm, 267
Detrusitol, 268
Dexmedetomidine, 97
Dexpanthenol, 217
DHE 45, 113
Diazinon, 210
Dibenamina, 119
Dibenyline, 120
Dibenzylamine, 119, 120
Dibucaina, 38
Dibucaine, 46
Diclor-izoprenalina, 131
Dicyclomine hydrochloride, 240
Dicycloverine hydrochloride, 240
Difemerine, 264
Diflupyl, 211
Diflurphate, 211
Dihexyverine, 264
Dihidrat de procaină, 28
Dihidroergotamina, 113
Dihidroergotoxina, 114
Dihydroergotamine, 113
Dihydroergotoxine, 114
Diisopropyl paraoxan, 217
Dilatred, 158
Dilydrine, 84
Dimethisoquin, 46
Dimethocaine, 42
Dimetofrine, 98
Dimevamide, 262
Diopine, 98
Diothane, 46
Dioxethedrine, 98
Dioxilina, 258
Dioxiline, 258
Diperocaine, 46
Diperodon, 46
Diphacil, 262
Diphemanil methylsulphate, 264
Diphemin, 98
Dipivalyl epinephrine, 98
Dipivefrin, 98
Dipterex, 208
Distigmine bromide, 203
Distonocalm, 137
Distonocalm, 223
Ditec, 74
Dixamonum bromide, 242
DJ -1461, 97
d-Medetomidine, 98
Doberol, 178
Dobutamin Giulini, 86
Dobutamine hydrochloride, 85
Dobutamine, 85
Dobutrex, 86
Domin 102
Domitor, 100
Donezepil hydrochloride, 206
Donezepil, 206
Dopacard, 98
Dopamina, 57
Dopamine hydrochloride, 57
Dopastat, 58
Dopegyt, 163
Dopexamine, 98
Dostirav, 203
Doxazosin AL 126
Doxazosin, 123, 126
Doxiproct, 33
DPE, 98
DQ-2511, 99
Dropil, 194
Drotaverina, 259
Drotaverine, 259
Duboisine, 266
Dungan, 102
Duranest, 33
Duspatalin, 260
Duvadilan, 83
Duvold, 189

DW-61, 265
Dyclone, 46
Dyclonine, 46
Dyflos, 211
Dynatra, 58

E

E 2020, 206
E-643, 127
Ebrantil, 130
Ecabamide, 99
Ecabapideb, 99
Ecgonidine, 45
Ecgonine, 45
Echothiophate iodide, 212
Echotiopate iodide, 212
Ecotiofat, 212
Edrofoniu, 195
Edrophonium chloride, 195
Efedrina, 91
Effectin, 78
Eformoterol, 77
Egazel, 266
Egiloc, 150
Elmiproct, 24
EMD-33512, 154
Emeponium bromide, 265
Emoren, 47
ENA 713, 207
Energona, 101
Ephedrini hydrochloridum, 89
Ephitensin, 149
Epinefrina, 54
Epinefrinum, 54
Epirax, 240
Epirenor, 101
Eptastigmine, 218
ER-4111, 206
Eraldin, 148
Ergoceps, 115
Ergomet, 110
Ergometrini hydrogenomaleas, 109

Ergotamini tartras, 112
Ergotan, 113
Ergotoxina, 114
Ergotoxine, 114
Esbuphon, 101
Eseridine, 218
Eserina, 196
Eserine aminoxide, 218
Eserine oxide, 218
Esmolol hydrochloride, 152
Esmolol, 152
Estulic, 169
Etafedrine, 99
Etaverine hydrochloride, 256
Ethatab, 256
Ethavex, 256
Ethidocaine hydrochloride, 33
Ethyl-noradrenaline, 99
Ethylnor-epinephrine, 99
Etidocaina, 33
Etilefrina, 69
Etilnorfenilefrina, 69
Etion, 210
Etoform, 23
Etylephrine hydrochloride, 69
Etyprenaline hydrochloride, 79
 β -Eucaine, 46
Eucatropine hydrochloride, 234
Eupaverine hydrochloride, 256
Eupressyl, 130
E-VA-16, 99
Evartan, 143
Exelon, 207
Expal, 266

F

FA-402, 265
Falicain, 47
Famocaine, 47
Farcodopa, 163
Farcorelaxin, 229
Farial, 99

Fenilefrina, 58
 Fenilpropanolamina, 93
 Fenoterol hydrobromide, 73
 Fenoterol, 73
 Fenoxazoline, 99
 Fenoxibenzamina, 119
 Fenpipramide hydrochloride, 246
 Fempiverinium bromide, 265
 Fenspiride, 175
 Fentolamina, 122
 Fentonium bromide, 265
 Fentrinol, 96
 FI-6714, 117
 Fizostigmina, 196
 Flavoxate, 265
 Flivas, 177
 Flomax, 129
 Flubron, 265
 Fluiden, 175
 Fluostigmina, 211
 Flutropium bromide, 265
 Formoterol, 76
 Forthane, 68
 Fosalon, 210
 FPL-60278, 98
 Furmetid, 190
 Furtretoniu, 190

G

Galantamina, 208
 Galanthamine hydrobromide, 208
 Gastomax, 263
 Gastrizin, 248
 Gastrozepin, 248
 Genatropine, 227
 Geneserine, 218
 Genurin, 265
 Gerovital H₃, 28
 Glaocostat, 217
 Glaucocare, 217
 Glauconex, 172
 Gliatilin, 183

Glycopyrrolate bromide, 232, 236
 Glycopyrronium bromide, 236
 GR-33343X, 75
 Guanabenz, 167
 Guanethidine sulfas, 160
 Guanetidină, 161
 Guanfacina, 168
 Guanfacine hydrochloride, 168
 Guanfacine, 168
 Guanidine, 218
 Gubernal, 137
 Gutron, 100
 GYKI-41099, 175
 Gylurytmal, 116
 Gynipral, 81

H

H-990, 65
 Haemiton, 164
 Hemorsal, 24
 Hemorzon, 24
 Heptylphysostigmine, 218
 Heptylstigmine, 218
 Hexocyclium methylsulphate, 265
 Hexoprenalina, 80
 Hexoprenaline, 80
 Hexoraletten, 24
 Hexylcaine, 42
 Hidrogenomaleat de ergometrină, 109
 Hidromorfon-Scopolamină, 224
 Hidroxiamfetamina, 88
 Hidroxinorefedrina, 94
 Hipazin, 160
 Hipertan, 100
 HJ-1999, 146
 HOE-440, 103
 Hoechst 12494, 265
 Holocaine, 47
 Holopon, 228
 Homatropine hydrobromide, 233
 Homocaine, 45
 Hostacain, 44

HS-902, 268
 HSR-902, 268
 Humex decongestionant, 59
 Humex răceală și gripă, 92
 Humorsol, 202
 Hydergine, 115
 Hydroxitetracaine, 42
 Hydroxyamphetamine, 88
 Hyoscine methylbromide, 227
 Hyoscini butylbromidum, 228
 Hyoscini hydrobromidum, 223
 Hyoscyamine, 266
 Hypadil, 177
 Hyprenan, 86
 Hytrin Starter Pack, 125
 Hytrin, 125

I

Ibopamine, 99
 Ibylcaine, 41
 ICI-50172, 147
 ICI-66082, 148
 ICI-72222, 174
 Idazoxan, 175
 IL-17803A, 151
 Ildamen, 101
 Indanazoline, 99
 Indenolol, 175
 Inderal, 137
 Indoramin hydrochloride, 118
 Indoramin, 118
 Inolin, 103
 Inopamil, 99
 INPEA, 177
 Intropin, 58
 Iodipine, 167
 Iodura de izopropamidă, 245
 Ipidacrine, 218
 Ipradol, 81
 Ipratropium bromide, 230
 Ipravent 20, 230
 IS-499, 267

Ischemol-A, 64
 Ismeline, 161
 Isobucaine, 42
 Isobutyl p-aminobenzoate, 42
 Isoetarina, 79
 Isoetharine hydrochloride, 79
 Isoflurfat, 211
 Isoflurphate, 211
 Isometheptene, 100
 Isonitrosine chloride, 213
 Isophenethanol, 177
 Isoprenalini hydrochloridum, 70
 Isoprofenamine, 97
 Isopropamide iodide, 245
 Isopto Homatropine, 233
 Isoptocarpine, 194
 Isoptofrin, 59
 Isoxuprina, 83
 Isoxuprine, 83
 Ivracain, 29
 Izonitrozin, 213
 Izoprenalin, 71

J

JB-305, 267
 JB-323, 266
 JL-1078, 264
 JP-428, 175

K

K-351, 177
 Kabi-2234, 268
 Kalgut, 97
 Kalimin forte, 203
 Kalimin, 203
 Kamiren, 126
 Kantrexil, 262
 Ketanserine, 128
 Ketazon, 44
 Ketocaine, 47
 Ketoscilium, 265
 KL-255, 174

Ko-1366, 174
 Ko-592, 178
 Kollateral, 258
 Kontexin, 93
 KT-611, 177
 KWD – 2183, 96
 KWD- 2019, 72

L

Labetalol hydrochloride, 156
 Labetalol, 156
 Landiolol, 176
 Larocaine, 42
 Lauronil, 224
 LB-46, 145
 l-bunolol, 143
 Lecitină, 183
 Levarterenol, 56
 Levatol, 141
 Levobunolol, 142
 Levobupivacaina, 36
 Levobupivacaine hydrochloride, 36
 Levophed, 57
 Levoxadrol, 47
 Levoxan, 47
 Levsin, 266
 LF-17895, 176
 l-Hyoscyamine, 266
 Libratar, 263
 Librax, 240
 Lidocaina, 31
 Lidocaini hydrochloridum, 31
 Lignocaină, 31
 Lingraine, 113
 Lipovitan, 183
 Lizadon P, 223
 Lizadon, 222
 LL-1530, 176
 l-N-ethylephedrine, 99
 Lobivon, 156
 Lokren, 153
 Lomeron, 192

LON-798, 168
 Lontermin, 79
 Lowgan, 172
 LS-519, 247
 LT-31-200, 173
 Luostyl, 264
 LY-246708, 191

M

Mabuterol, 100
 Malationul, 210
 Maleat de ergonovină, 109
 Marcaine, 36
 Marugol, 126
 Masacin, 79
 Maxair, 76
 Maxicaine, 43
 McN-R-726-47, 267
 Mebeverine hydrochloride, 260
 Mecholyl bromide, 187
 Mechothane, 189
 Mecopar forte, 183
 Medetomidine, 100
 Mediatensyl, 130
 Mefentermina, 94
 Melsaphine, 41
 Memcor, 192
 Menetryl, 99
 Mepenzolate bromide, 232, 234
 Mephentermine, 94
 Mepicor, 176
 Mepidium, 268
 Mepindolol, 176
 Mepivacaina, 35
 Mepivacaine hydrochloride, 35
 Mepivastesin, 35
 Meprylcaine, 42
 Meptin, 79
 Merbentyl, 241
 Mesopin, 234
 Mestinon, 203
 Metabromură de scopolamină, 227

- Metacolina, 186
Metadrina, 94
Metanitrát de atropină, 226
Metaproterenol, 71
Metaraminol, 93
Metazepium iodide, 263
Metexamina, 68
Methacholine chloride, 186
Methantheline bromide, 242
Metharaminol tartrate, 93
Methergine, 110
Methoxamine hydrochloride, 60
Methoxyphenamine, 100
Methylatropine nitrate, 227
Methyldopa, 161
 α -methyldopa, 161
Methylergobasine, 110
Methylergometrine, 110
Methylhexanamine, 68
Methylhomatropine bromide, 233
Methylscopolamine bromide, 227
Methypranol, 141
Methysergide, 111
Metihylergonovine, 110
Metilbenzoilecgonină, 14
Metildopa, 161
Metilergometrina, 110, 111
Metipranolol, 140
Metisergid, 111
Metoprolol tartrate, 150
Metoprolol, 150
Metovim – 50, -100, 150
Metoxamina, 60
Metrifonat, 207
Metrifonate, 207
Metycaine, 21
MI-217, 212
M-I-36, 69
Mictionetten, 267
Mictionorm, 267
Midodrine, 100
Migranal, 114
Millicaine, 41
Minelcin, 263
Minelsin, 263
Minipres, 125
Miochol E, 185
Miostat, 189
Miostin, 200
Mioticol, 217
Mivazerol, 101
MJ-13105-1, 173
MJ-4309-1, 238
MK-531, 161
MNE, 117
m-Norsynephrine, 101
Modacor, 101
Modafen, 92
Modafinil, 101
Modasomil, 101
Monatepil, 176
Monodral bromide, 266
Mopropol, 176
Morfină – atropină, 222
Moxaverina, 256
Moxonidina, 169
Moxonidine hydrochloride, 169
Moxonidine, 169
MPV-1440, 98
MPV-785, 100
MTB-51, 242
Muconasal Plus, 65
Muscarina, 190
Muscarine, 190, 218
Mydfrin, 59
Mydriacyl, 246
Mydrial, 103
Mydrilate, 238
Mydrum, 246
Myocholine, 189
Myofedrin, 101
Mytelase, 205

N

- N-696, 178
 NAB-365, 97
 Nactate, 267
 Nacton, 267
 Nadolol, 142
 Nadoxolol, 176
 Nafa-gal, 63
 Nafazin, 66
 Nafazolin, 63
 Nafcon, 63
 Naftopidil, 177
 Napadisilate, 217
 Naphazolini hydrochloridum, 62
 Naphcon-A, 62
 Naropin, 37
 Nasivin, 66
 NAT-333, 175
 NC-14, 167
 NC-1400, 172
 Nebilet, 156
 Nebivolol, 155
 Nene Dent, 42
 Neocones, 24
 Neoezerină, 198
 Neospasmina, 264
 Neostigmine methylsulfate, 200
 Neostigmini bromidum, 198
 Neo-Synephrine, 58
 Nesacaine, 29
 Nethamine, 99
 Nicergolina, 117
 Nicergoline, 117
 Nicerium, 118
 Nicotergolina, 117
 Nifenadol, 177
 Nifucin, 43
 NIK-247, 218
 Nilefrin, 59
 Nilogrin, 118
 Nimergolina, 117
 Nipradilol, 177
 Nipradolol, 177
 Nitrat de procaină, 28
 Nivalin, 209
 N-izopropil-etil-noradrenalina, 79
 NNC-11-0232, 191
 Noradrenalină, 56
 Noratrinol, 57
 Norden, 101
 Norefedrina, 93
 Norepinefrină, 56
 Norepinephrine hydrogenotartras, 56
 Norfen, 101
 Norfenefrine, 101
 Norsympatol, 101
 Norsynephrine, 101
 Norticon, 267
 No-Spa forte, 260
 No-Spa, 260
 Nostamine, 63
 Novadral, 101
 Novatropine, 234
 Novedrin, 99
 Novesine, 41
 Novocaina, 26
 N-Propранolol, 137
 NSC-114649, 265
 NSC-68982, 167
 Numotac, 79
 Nupercaine, 46
 Nurofen răceală și gripă, 92
 Nutinal, 262
 Nylidrin, 84
 Nyolol, 140

O

- Obidoxime chloride, 215
 Octacaine, 44
 Octanil, 100
 Octatropine methylbromide, 262
 Octaverine hydrochloride, 258
 Octin, 100
 Octodrine, 101

Octopamine, 101
 Ocupress, 144
 Olmifon, 96
 Olynth, 66
 Omeral, 176
 Omnic 129
 ONO-1101, 176
 Onoact, 176
 OPC-2009, 78
 Ophthaine, 31
 Optipranolol, 141
 Optipress, 153
 Optocain, 35
 Oracaine, 42
 Orciprenalina, 71
 Orciprenaline, 71
 Ordinal forte, 101
 Orofar, 33
 Orthocaine, 42
 Orthoform, 42
 Orthoxine, 100
 Otilonium bromide, 241
 Oxedrine, 61
 Oxetacaine, 47
 Oxethazaine, 47
 Oxid de atropină, 227
 Oxid de scopolamină, 228
 Oximetazolina, 61, 65
 Oxis Turbuhaler, 77
 Oxitropium bromide, 230
 Oxivent, 231
 Oxotremorina, 194
 Oxotremorine picrolonate, 194
 Oxotremorine, 194
 Oxprenolol, 138
 Oxybuprocaine, 41
 Oxybutinin, 238
 Oxybutinine hydrochloride, 232, 238
 Oxyfedrine, 101
 Oxymetazoline hydrochloride, 61, 65
 Oxyphencyclimine hydrochloride, 232, 235

Oxyphenonium bromide, 266

P

Padrin, 267
 2-PAM, 214
 Pamine, 228
 Panpurol, 267
 Pantenyl, 262
 Panthoderm, 217
 Papaverina, 253
 Papaverini hydrochloridum, 249
 Paracetamol sinus, 92
 Parasympatol, 61
 Paration, 210
 Paredrine, 88
 Paredrinol, 102
 Parethoxycaine, 43
 Partusisten, 74
 PDB, 267
 Pectobloc, 145
 Penbutolol sulfate, 141
 Penbutolol, 141
 Penthienate, 266
 Penylidine, 93
 Percaina, 38
 Perifadil, 177
 Perketan, 129
 Pernazene, 103
 Phenacaine, 47
 Phenoxybenzamine, 119
 Phenpromethamine, 102
 Phentolamine, 122
 Phenylephrine hydrochloride, 58
 Phenylpropanolamine hydrochloride, 93
 Phenylpropyl-methylamine, 102
 Pholedrine, 102
 Phospholin iodide, 212
 Physiogens, 170
 Physostigmine, 196
 Physostigmini salicylas, 197, 198
 Physostigmini sulfate, 197
 Piafen, 247, 261

- Pilocarpin, 194
Pilocarpina, 192
Pilocarpine, 192
Pilocarpini hydrochloridum, 193
Pilocarpini nitras, 193
Pilogel, 194
Pinbetol, 145
Pindolol, 145
Pipenale, 267
Pipenzolate bromide, 266
Piperidolate, 267
Piperilate, 267
Piperocaina, 21
Piperocaine hydrochloride, 21
Pipethanate, 267
Piptal, 266
Pirangit, 216
Pirbuterol, 76
Pirehexal, 248
Pirem, 97
Pirenzepina, 247
Pirenzepine hydrochloride, 247
Pirenzepine, 247
Piridocaine, 43
Pitofenone hydrochloridum, 261
Planoform, 25
Pneumorel, 175
PNU-200583E, 268
Poldine, 267
Poliptal, 266
Pontocaine, 30
Practolol hydrochloride, 148
Practolol, 147
Pralidoxima, 214
Pralidoxime chloride, 214
Pramocaina, 39
Pramoxin, 39
Pramoxine hydrochloride, 39
Prantal, 2634
Pravocaina, 30
Praxiten SP, 262
Prazosin, 123
Precedex, 98
Prenalterol, 86
Pressamina, 98
Priamide, 245
Prifinium bromide, 267
Prilocaina, 34
Prilocaine hydrochloride, 34
Primacaine adrenaline, 37
Prindolol, 145
Prinodolol, 145
Priscoline, 122
Proasma, 100
Procaina, 26
Procaini hydrochloridum, 26
Procaterol hydrochloride, 78
Procaterol, 78
Procto-glyvenol, 33
Proctolyn, 47
Proculin, 63
Promen, 208
Pronetalol, 131, 177
Propanocaine, 43
Propantelină, 244
Propanthelini bromidum, 243
Proparacaina, 31
Proparacaine hydrochloride, 31
Propedil, 266
Propicol, 217
Propilhexedrina, 68
Propine, 98
Propipocaine, 47
Propitocaina, 34
Propiverine, 267
Propoxicaina, 30
Propoxycaine hydrochloride, 30
Propoxypiprocaine, 43
Propranolol, 131, 134, 136, 137
Propranololi hydrochloridum, 134
Propylhexedrine, 68
Prostigmină, 198
Protokylol, 102
Protopam, 214

Provascut, 85
 Provigil, 101
 Provocholine, 187
 Proxymetacaine, 31
 Pruralgan, 46
 Pruralgin, 46
 Pseudococaine, 45
 Pseudoefedrina, 91
 Pseudoephedrine, 91, 92
 Psicaine N, 45
 Psicaine, 45
 PU-239, 263
 Pulmadil, 102
 Pulsan, 175
 Pyridostigmine bromide, 202
 Pyrocaine, 44
 Pyrodifenium bromide, 267

Q

Quinisocaine, 46
 Quintopan, 98
 Quotane, 46

R

Ranestol, 172
 Rauhimbine, 117
 Rauwolfina, 115, 116
 Rauwolfine, 116
 Rec-7-0040, 265
 Recetan, 174
 Redergin, 115
 Regitine, 122
 Reminyl, 209
 Remydrial, 175
 Reproterol hydrochloride, 81
 Reproterol, 81
 Resantin, 265
 Reserpina, 159
 Reserpinum, 159
 Restanolon, 97
 Reversil, 175
 Rexitene, 168

Rhenocain, 42
 Rhinixyl, 66
 Rhinogutt, 65
 Rhinospray, 65
 Rhytminal, 178
 Riabal, 267
 Rilmenidina, 170
 Rilmenidine phosphate, 170
 Rilmenidine, 170
 Rimiterol, 102
 Rinexin, 93
 Rinoalersin, 92
 Rinofluimucil, 67
 Rinofluimucil-S, 67
 Rinofug, 63
 Rinogut, 63
 Rinoxin, 66
 Rionoalersin forte, 92
 Ripirin, 265
 Ritodrina, 83
 Ritodrine hydrochloride, 83
 Rivastigmina, 207
 Rivastigmine hydrogentartrate, 207
 Ro-1-5130, 202
 Ro-1-7683, 246
 Ro-2-3773, 239
 Ro-3-4787, 173
 Ro-658, 263
 Robinul forte, 237
 Robinul, 237
 Ropivacaina, 36
 Ropivacaine hydrochloride, 36
 Rovacaina, 30
 RX-781094, 175

S

S-2395, 143
 S-596, 172
 SA-504, 268
 Salamol Easi – Breathe, 75
 Salbutamol, 74

- Salicain, 42
Salmeter, 75
Salmeterol, 75
Sandonorm, 173
Sansert, 112
Sarin, 210
Satomac, 262
SB-7505, 99
SC-2910, 242
Scandine, 99
Scandonest Plaine, 35
Sch-1000, 230
Sch-15719W, 156
Sch-28316Z, 175
SCH-9384, 65
Scobunord, 229
Scobusal, 229
Scobutil compus, 229
Scobutil, 229
Scopantil, 229
Scopolamină, 223
Scopolamine N-oxide, 228
Scopolamini hydrobromidum, 223
SD-1601, 176
SDZ ENA 713, 207
Sebaklen, 41
Secatoxin, 115
Securpres, 175
Selapin, 178
Selecal, 178
Selectol, 155
Sentiloc, 172
Septanest cu adrenalină, 38
Serepress, 129
Seretide Diskus, 75
Serevent, 75
Sermion, 117
Sesden, 268
SHE-222, 176
Simpadren, 61
Sinefrina, 60
Sinergolin, 118
Sinorytmal, 178
Sinos, 68
Sintaverina, 256
SKF-51, 101
SL-77499, 127
Slow-Trasicor, 138
Snup, 99
Solgol, 142
Somanul, 2106
Sotalol AL, 146
Sotalol hydrochloride, 146
Sotalol, 145
Soteranol, 102
SP-63, 241
Spasmocetyl, 241
Spasmodex, 264
Spasmomem, 241
Spasmophen, 266
Spastrex, 266
Spectral, 152
Spersalerg, 64
Spiriva, 231
Spirolair, 76
Spiropent, 97
SQ-11725, 142
ST-155, 164
ST-155-BS, 164
Stadacain, 42
Stovaina, 20
Strepsils plus, 33
Stresson, 174
Strocain, 47
Stryphnasal, 96
Stryphnon, 96
Suacron, 174
Sudafed, 92
Sufrexal, 129
Sulfat de guanetidină, 160
Sulfinalol, 177
Sundralen, 103
Surfacaine, 42
Symbiocort Turbuhaler, 77

Sympocaine, 41
 Sympropaminum, 102
 Synephrine, 60

T

TA- 064, 97
 Tabun, 210
 Tachmalin, 116
 Tacrin, 205
 Tacrine hydrochloride, 205
 Talinolol, 155
 Talipexole, 102
 Tamsulosin, 129
 Tanaclone, 46
 Tardocillin, 44
 Tartrat de ergotamină, 112
 TE-114, 268
 Telenzepina, 248
 Telenzepine, 248
 Tenaxum, 171
 Tenex, 169
 Tensilon, 196
 Terazosin, 123, 125
 Tertatolol hydrochloride, 143
 Tertatolol, 143
 Tesopalmed F Cum Yohimban, 116
 Tetracaina, 29
 Tetracaine hydrochloride, 29
 Tetrahydrozolina, 64
 Tetrizolina, 61, 64
 Tetryzoline hydrochloride, 64
 TH-1165a, 73
 Thiaton, 268
 Thomasin retard, 69
 Thomasin, 69
 Tiamenidine, 103
 Tiemonium iodide, 268
 Tilisolol, 177
 Timepidium bromide, 268
 Timo-gal, 140
 Timolol hemihydrate, 139
 Timolol hydrogen maleate, 139

Timolol maleat, 140
 Timolol, 139
 Timoptic, 140
 Timorom, 140
 Tiotropium bromide, 231
 Tiquizium bromide, 268
 TMB 4, 215
 Tobanum, 175
 Tocodrine, 84
 Tolazolin, 122
 Tolazolini hydrochloridum, 120
 Toliprolol, 178
 Tolterodine, 268
 Tolubuterol, 103
 Tolycaine, 44
 Tonexol, 30
 Topicain, 25
 Tornalate, 78
 Tosmilen, 202
 Toxobindin, 216
 Toxogonin, 216
 Tral, 265
 Tralin, 265
 Tramazolina, 61, 64
 Tramazolyne hydrochloride, 64
 Trandate, 157
 Transetine, 262
 Trasacor, 138
 Trazyl, 99
 Tretoquinol, 103
 Triclorfon, 208
 Tridihexethyl iodide, 268
 Trimazosin, 123, 128
 Trimecaine, 44
 Trimedoxim, 215
 Trimepranol, 141
 Tronothane, 40
 Tropacacyl, 246
 Tropicamida, 246
 Tropicamide, 246
 Tropinox, 227
 Tropixal, 246

Tuaminoheptan, 67
 Tuaminoheptane, 67
 Tymazoline, 103
 Tyramine, 103
 Tyzine, 64

U

Ubretid, 204
 UCB -22073, 101
 UCB-1474, 263
 UK-88525, 264
 Ulcesium, 264
 Ulcoban, 263
 Ultracain DS, DS forte, 37
 Ultraproct, 38
 Unguent cu pilocarpină, 194
 UP-57, 264
 Uradipil, 130
 Urecholine chloride, 189
 Urecholine, 189
 Urispas, 265
 Urocomb, 475
 Uroxatral, 127
 Uscosin, 229

V

Valpin, 262
 Vantaire, 102
 Vantol, 172
 Vapin, 262
 Vapinax, 262
 Vaporpac, 101
 Vascoten, 149
 Vasculat depo, 85
 Vasculat, 85
 Vasoxine, 60
 Vasoxyl, 60
 VE, 210
 Vems, 103
 Ventolase, 97
 Ventolin Accuhaler, 75
 Ventolin, 75

Ventox, 231
 Veritol, 102
 Vesadol, 263
 VG, 210
 Vibrocil, 59
 Vicks Sinex, 66
 Visceralgine, 268
 Visine, 64
 Visken, 145
 Vistagan, 143
 Vistrax, 235
 VM, 210
 Vonedrine, 102
 VUFB-6453, 141
 VX, 210

W

W-2946M, 81
 W-6421A, 143
 Wandonorm, 173
 WG - 253, 102
 WIN 3706, 41
 WIN-3046, 79
 Win-40808-7, 177
 Win-4369, 266
 Win-8077, 204
 WV-569, 101
 WV-569, 101
 Wy-8678, 167
 Wyamine, 95
 Wytensin, 168

X

Xamoterol, 103
 Xanomelina, 191
 Xanomeline, 191
 Xatral, 127
 Xenysalate, 41
 Xibenolol, 178
 Xilină, 31, 32
 Xilină cu adrenalină, 33
 Xilină cu adrenalină, 56

Xilometazolina, 61, 66
Xylo Al, 66
Xylocaine adrenaline, 33
Xylocaine Jelly, 32
Xylocaine, 32
Xylometazoline hydrochloride, 61, 66
Xylonest, 34
Xylonor, 32

Y

Y-6124, 173
YB-2, 175
YM-09538, 172
Yohimbina, 115
Yohimbine hydrochloride, 115, 116
Yutopar, 82

Z

Z-326, 265
Zoxon 1, 2, 4, 126

